DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 39, S. 62a; Ausgabe 08 / 2005

Verbesserung der motorischen Fluktuationen bei M. Parkinson durch Rasagilin. Die LARGO-Studie

Viele Patienten mit M. Parkinson entwickeln nach Jahren erfolgreicher Behandlung mit Levodopa-Präparaten zunehmend Wirkungsfluktuationen mit häufigen Wechseln guter und schlechter Beweglichkeit („On"- bzw. „Off"-Zustand). Erschwerend können behandlungsinduzierte Dyskinesien hinzutreten, d.h. Patienten in „On"-Phasen entwickeln eine unkontrollierte Überbeweglichkeit (Hyperkinesien) und leiden in „Off"-Phasen unter schmerzhaften dystonen Symptomen. Diese als „L-Dopa-Spätsyndrom" bezeichnete Zunahme von „Off"-Zeiten und Dyskinesien ist ein großes Behandlungsproblem und in seiner Genese unklar. Als günstig haben sich begleitende Pharmakotherapien erwiesen, z.B. die gleichzeitige Einnahme von Hemmern der Catechol-Ortho-Methyl-Transferase (COMT-Hemmer) mit jeder Levodopa-Dosis (Entacapon; s.a. 1, 2).

Im Lancet erschien ein Bericht von O. Rascol et al. (2) über eine von der Firma Teva Pharmaceutical Industries initiierte und betreute Multicenter-Studie von 18 Wochen Dauer, in der der Monaminooxidase-B-(MAO-B)-Hemmer zweiter Generation Rasagilin in der fixen Dosis von einmal 1 mg/d (Gruppe 1) als Zusatztherapie zu einer zuvor optimierten Therapie mit Levodopa (während 2-4 Wochen vor Beginn der eigentlichen Studie) hinsichtlich der Dauer der „Off"-Zeit (Haupt-Endpunkt der Studie) bei Patienten mit idiopathischem M. Parkinson evaluiert wurde. Eine parallele Gruppe 2 erhielt den für die gleiche Indikation angewandten COMT-Hemmer Entacapon (200 mg zusammen mit jeder Levodopa-Dosis) und die Kontroll-Gruppe (Gruppe 3) Plazebo (in „Double-dummy-Technik", alles doppelt verblindet). Sekundäre Endpunkte waren die durch einen Untersucher festgestellten klinischen Symptom-Änderungen und Änderungen in zwei Parkinson-spezifischen Symptom-Skalen (UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rate Scale und ADL = Activities of Daily Living) nach 18 Wochen Therapie. Zur Dokumentation des Therapie-Erfolgs mussten die Patienten an bestimmten Tagen vor und am Ende der Intervention ein Symptom-Tagebuch führen. Die Autoren des Artikels waren Mitglieder des „Clinical advisory board" der Studie.

Von insgesamt 687 Patienten beendeten 88 (23, 30 und 35 in den Gruppen 1, 2 und 3) die Studie nicht, hauptsächlich wegen Rücknahme der Einwilligung und unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW). Sowohl in Gruppe 1 wie 2 wurde die „Off"-Zeit von basal ca. 5,5 Stunden/d um ca. 1,2 Stunden verkürzt, verglichen mit 0,4 Stunden unter Plazebo ($p = 0{,}0001$ für Gruppen 1 und 2 zusammen vs. Plazebo). Die „On"-Zeit nahm signifikant zu. Dyskinesien während der „On"-Zeit wurden nicht signifikant beeinflusst. Von den Untersuchern wurde ein signifikant besserer Gesamtzustand im „On" nach 18-wöchiger Behandlung in den Gruppen 1 und 2 festgestellt. In der UPDRS verbesserten sich die Werte in der „On"- und „Off"-Zeit unter Rasagilin etwas mehr als unter Entacapon und deutlich mehr als unter Plazebo. Unerwünschte dopaminerge Wirkungen (z.B. Dyskinesien und Halluzinationen)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

traten in den Gruppen 1 und 2 bei 3-6% der Patienten und unter Plazebo bei 1-4% auf.

Die Autoren bewerten den klinischen Effekt von Rasagilin positiv. Im Vergleich mit dem gründlicher untersuchten COMT-Hemmer Entacapon halten sie die feste einmalige Dosierung pro Tag ohne Notwendigkeit der Dosistitration für vorteilhaft. Diese Eigenschaft führen sie auf die irreversible Hemmung der MAO Typ B durch Rasagilin zurück, so dass dessen kurze Plasma-Halbwertzeit sich nicht negativ auswirkt.

Fazit: Bei Parkinson-Patienten mit langen „Off"-Zeiten unter optimierter dopaminerger Therapie bessert der MAO-B-Hemmer zweiter Generation Rasagilin das klinische Beschwerdebild ähnlich wie der COMT-Hemmer Entacapon, ist jedoch einfacher zu dosieren. Weitere und vom Hersteller unabhängige Studien müssen abgewartet werden.

Literatur

1. AMB 1998, **32**, 53a und 1999, **33**, 65.
2. Rascol, O., et al. (LARGO = **L**asting effect in **A**djunct therapy with **R**asagiline **G**iven **O**nce daily): Lancet 2005, **365**, 947.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.