

Rasagilin oder Selegilin zur Behandlung des Morbus Parkinson?

Der Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer) Selegilin ist seit 1986 für die Behandlung des M. Parkinson verfügbar und wird seit einiger Zeit als preiswertes Generikum angeboten. Seit etwas über einem Jahr wird nun ein Nachfolgepräparat Rasagilin (Azilect[®]), für das als neues Präparat Patentschutz besteht, vermarktet und in letzter Zeit verstärkt beworben. Es wird behauptet, dass dieser neue MAO-B-Hemmer deutliche Vorteile gegenüber Selegilin hat.

Selegilin wird in einem Cochrane Review als wirksam zur Behandlung von so genannten End-of-dose-Fluktuationen beim M. Parkinson bewertet (Evidenzgrad A; 1). Allerdings zeigte sich auch in einer Langzeitstudie eine höhere Sterblichkeit der Patienten, die eine Kombination aus L-Dopa und Selegilin erhielten gegenüber Patienten, die nur mit L-Dopa behandelt wurden, so dass Selegilin nicht ohne Einschränkungen empfohlen werden kann (2). Auch wird über nicht seltene, aber meist nicht schwerwiegende UAW, wie hypotone Kreislaufdysregulation, Appetitverlust, Schwindel oder Schlafstörungen berichtet. Die Autoren des Cochrane Reviews kommen daher trotz der nachgewiesenen Wirkung zu dem Schluss, dass Selegilin nicht zur Routinetherapie der Parkinsonkrankheit empfohlen werden kann.

Rasagilin soll nun ein deutlich besseres Wirkungs-Nebenwirkungsprofil als Selegilin haben und daher dem alten MAO-B-Hemmer überlegen sein. Diese Behauptung stützt sich in erster Linie auf drei randomisierte, kontrollierte Studien, nämlich die TEMPO-, PRESTO- und LARGO-Studie (3, 4, 5). Allerdings wird in keiner dieser Studien Rasagilin direkt mit Selegilin verglichen.

In der TEMPO-Studie (3) wurde Rasagilin als Monotherapie gegen Placebo getestet. Der Beobachtungszeitraum beschränkte sich auf 26 Wochen. Der nachgewiesene Effekt besteht in einer gegenüber Placebo um 4,2 Einheiten geringeren Verschlechterung auf der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) im natürlichen – progredienten – Krankheitsverlauf. Ob dieser Unterschied – wenn auch signifikant – bei einer Skalengröße von 147 Einheiten klinisch relevant ist, kann bezweifelt werden. Zudem wurde durch eine Intention-to-treat-Analyse nach der Methode „last available observation carried forward“ die Verum-Gruppe mit einer etwas höheren Drop-out-Rate in Anbetracht der sich kontinuierlich verschlechternden Erkrankung statistisch bevorzugt. Schließlich zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Zeitpunkts, an dem eine zusätzliche L-Dopa-Therapie erforderlich wurde.

In der LARGO-Studie (5) war der Beobachtungszeitraum mit 18 Wochen noch kürzer. Im Vergleich mit Entacapon (Comtess[®]) zeigte sich kein Vorteil für Rasagilin. Beide Substanzen schneiden wenig, aber signifikant besser als Placebo ab, was die Reduktion der täglichen „Off-Zeiten“ anbetrifft.

In der PRESTO-Studie (4) wurde Rasagilin wiederum über 26 Wochen mit Plazebo verglichen. Primäres Zielkriterium ist auch hier die Reduktion der täglichen Off-Zeit. Es konnte eine Verminderung der Off-Zeit von 0,94 Stunden/d für Rasagilin gegenüber Plazebo nachgewiesen werden. Als Begleittherapie waren auch andere Parkinsonmittel erlaubt, so dass nicht ganz klar wird, ob die Reduktion der Off-Zeit tatsächlich Rasagilin alleine zuzuschreiben ist. Auch bei dieser Studie stellt sich wieder die Frage nach der klinischen Relevanz eines wenn auch signifikanten Ergebnisses.

Während in den drei randomisierten, kontrollierten Studien keine wesentlichen UAW über Plazeboniveau dokumentiert wurden – bei allerdings kurzem Beobachtungszeitraum und begrenzten Fallzahlen – wurde während der Entwicklung der Substanz eine Häufung von malignen Melanomen (6) beobachtet, eine UAW, die von Selegilin bisher nicht bekannt wurde. Die FDA hält hier eine weitere Abklärung für erforderlich, bevor Rasagilin uneingeschränkt empfohlen werden kann.

Trotz der geringen Nebenwirkungsrate in den oben aufgeführten randomisierten, kontrollierten Studien ist also im indirekten Vergleich ein Vorteil von Rasagilin gegenüber Selegilin nicht erkennbar. Direkte Vergleichsstudien sowie Langzeitstudien fehlen bisher vollständig.

Fazit: Rasagilin bietet gegenüber der als Generikum verfügbaren Substanz Selegilin keinen in randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien nachgewiesenen Vorteil in der Therapie des M. Parkinson. Wegen möglicher schwerwiegender UAW (Induktion von Tumoren) sollte Rasagilin nicht routinemäßig eingesetzt werden bis entsprechende Langzeitdaten vorliegen. Der um ein Vielfaches höhere Preis von Rasagilin gegenüber Selegilin ist angesichts der bisher vorliegenden Daten nicht zu rechtfertigen.

Literatur

1. Macleod, A.D., et al.: Cochrane Database Sys. Rev. 2007, **3**. [Link zur Quelle](#)
2. Lees, A.J.: BMJ 1995, **311**, 1602. [Link zur Quelle](#)
3. Parkinson Study Group TEMPO: Arch. Neurol. 2002, **59**, 1937. [Link zur Quelle](#)
4. Parkinson Study Group PRESTO: Arch. Neurol. 2005, **62**, 241. [Link zur Quelle](#)
5. Rascol, O., et al. (LARGO = Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily): Lancet 2005, **365**, 947 [Link zur Quelle](#); s.a. AMB 2005, **39**, 62a. [Link zur Quelle](#)
6. FDA Consum 2006, **40**, 7. [Link zur Quelle](#)