

pharma-kritik

AZB 9500 Wil

ISSN 1010-5409

22. Februar 2006

Jahrgang 27

Nummer 10/2005

Rasagilin (E. Gysling) 37

Ein neuer MAO-B-Hemmer, der ähnlich wie Selegilin in frühen und in späteren Stadien der Parkinson-Krankheit eingesetzt werden kann. Noch ist unbekannt, ob das neue Mittel Selegilin überlegen ist oder allenfalls neue Risiken mit sich bringt.

Was wissen wir über MiGe? (E. Gysling) 39

Synopsis

Rasagilin

E. Gysling

Rasagilin (Azilect[®]), ein Hemmer der Typ-B-Monoaminoxidase (MAO-B), ist neu zur Behandlung der Parkinson-Krankheit zugelassen worden.

Chemie/Pharmakologie

Rasagilin hat eine ähnliche Struktur wie *Selegilin* (z.B. Jumejal[®]) und wirkt wie dieses als irreversibler und selektiver Hemmer der MAO-B. Die MAO-A wird dagegen kaum gehemmt. Die Anti-Parkinson-Wirkung von Rasagilin konnte in verschiedenen Tiermodellen nachgewiesen werden.¹ Ausserdem gibt es tierexperimentelle Anhaltspunkte, dass Rasagilin zudem (wie Selegilin) neuroprotektive Eigenschaften haben könnte.

Pharmakokinetik

Zur Pharmakokinetik von Rasagilin ist bisher wenig veröffentlicht worden. Nach offiziellen Angaben erreicht die Substanz eine halbe Stunde nach der Einnahme maximale Plasmaspiegel. Die Bioverfügbarkeit beträgt jedoch nur etwa 36%. Rasagilin wird hepatisch metabolisiert, wobei das Zytochrom CYP1A2 am wichtigsten ist. Es werden verschiedene Metaboliten gebildet; mindestens einer davon – 1-(R)-aminoindan – hat eine ähnliche pharmakologische Aktivität wie Rasagilin selbst.¹ Letzteres hat eine Plasmahalbwertszeit zwischen ½ und 2 Stunden; die Halbwertszeit der Metaboliten ist nicht bekannt. Infolge der irreversiblen Bindung an MAO-B hält die Wirkung lange an. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend über die Nieren; im Urin finden sich fast nur Metaboliten. Bei mässig eingeschränkter Leberfunktion sind die Plasmaspiegel im Flüssgleichgewicht stark erhöht. Eine leichte bis mittelschwere Niereninsuffizienz beeinflusst die Pharmakokinetik dagegen kaum.

Klinische Studien

Rasagilin wurde einerseits in der *Frühbehandlung* einer Parkinson-Krankheit als alleiniges Medikament, andererseits bei

Personen mit *fortgeschrittener* Krankheit und Levodopa-Therapie als zusätzliche Behandlung getestet.

Monotherapie

In der sogenannten *TEMPO-Studie* («TVP-1012 in Early Monotherapy for Parkinson disease Outpatients») wurden 404 Personen mit einer leichten Parkinson-Krankheit, die noch keine dopaminergische Behandlung benötigten, mit Rasagilin oder *Placebo* behandelt. Initial wurden drei etwa gleich grosse Gruppen gebildet: während 26 Wochen wurde entweder *Placebo* oder Rasagilin in einer Tagesdosis von 1 mg oder 2 mg verabreicht. Anschliessend folgte eine zweite, ebenfalls doppelblinde Studienphase von weiteren 26 Wochen Dauer, während der auch die anfänglich mit *Placebo* Behandelten Rasagilin (2 mg/Tag) erhielten. Die Wirkung wurde anhand der «Unified Parkinson Disease Rating Scale» (UPDRS) beurteilt. Zu Beginn der Studie betrug die UPDRS-Werte in allen Gruppen durchschnittlich ungefähr 25. Nach 26 Wochen waren diese Werte in den Rasagilingruppen gegenüber denjenigen in der *Placebo*gruppe statistisch signifikant kleiner (um etwa 4 Punkte).² Nach einem Jahr waren die UPDRS-Werte für diejenigen Personen, die das ganze Jahr aktiv behandelt worden waren (1 oder 2 mg/Tag) um etwa 2 Punkte kleiner als für jene, die «verspätet» (erst in der zweiten Studienphase) aktiv behandelt wurden.³ Die Notwendigkeit, auch Levodopa zu verabreichen, ergab sich während der ganzen Studie in allen Gruppen gleich häufig.

Eine wesentlich kleinere Studie (n=56), die nur 10 Wochen dauerte, erbrachte mit Rasagilin-Tagesdosen zwischen 1 und 4 mg ebenfalls eine gegenüber *Placebo* bessere Beeinflussung der UPDRS-Werte.⁴

Rasagilin als Zusatztherapie

In der *PRESTO-Studie* («Parkinson's Rasagiline: Efficacy and Safety in the Treatment of 'Off'») erhielten 427 Personen, die wegen ihrer Parkinson-Krankheit bereits medikamentös behandelt wurden, während 26 Wochen zusätzlich Rasagilin (0,5 oder 1 mg/Tag) oder *Placebo*. Alle erhielten Levodopa, 86% ausserdem noch weitere Medikamente (Dopaminagonisten, Entacapon [Comtan[®]], Amantadin [z.B. Symmetrel[®]]). Vor der Studie musste die tägliche Dauer von «Off»-Perioden, während denen die motorischen Funktionen stark reduziert waren, min-