

Jahrgang 28

Nummer 16/2006

Rotigotin (E. Gysling)	61
Ein Dopaminagonist, der als Hautpflaster appliziert werden kann. Gemäss der aktuellen Datenlage haben jedoch orale Präparate ein günstigeres Nutzen/Risiko-Verhältnis.	
Sind Arzneimittelbehörden unabhängig? (E. Gysling)	63
Medikamente bei Demenz (Mini-Update)	64

Synopsis

Rotigotin

E. Gysling

Rotigotin (Neupro[®]) ist ein Dopaminagonist, der in Form eines Hautpflasters zur Behandlung der Parkinson-Krankheit empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Wie Pramipexol (Sifrol[®]) und Ropinirol (Requip[®]) ist Rotigotin kein Ergotderivat. Die neue Substanz ist in ihrer chemischen Struktur von Dopamin abgeleitet. Rotigotin hat an D₁-, D₂- und D₃-Dopaminrezeptoren agonistische Wirkung und bindet sich ausserdem an α_2 -adrenerge und an Serotonin-Rezeptoren. In Parkinson-Tiermodellen ergab die Verabreichung von Rotigotin eine Verbesserung der motorischen und nicht-motorischen Funktionen. Fortwährende Verabreichung führte nicht zu Dyskinesien. Bei Ratten zeigte sich ferner eine appetithemmende Wirkung von Rotigotin.

Pharmakokinetik

Nach oraler Verabreichung wird Rotigotin in hohem Mass präsystemisch metabolisiert («first pass») und deshalb nur minimal bioverfügbar. Dies ist jedoch nicht von Belang, da das Medikament nur als Hautpflaster verwendet wird. Dabei handelt es sich um ein Silikon-Matrixpflaster, das pro cm² 0,45 mg Rotigotin enthält. In 24 Stunden werden 46% der Dosis aus dem Pflaster freigesetzt. Die im Handel erhältlichen Pflaster mit einem Wirkstoffgehalt von 4,5 mg werden entsprechend mit «2 mg/24 h» bezeichnet; analog erfolgt die Bezeichnung der höher dosierten Pflaster. Transdermal wird im Durchschnitt eine biologische Verfügbarkeit von 37% erreicht. Die Bioverfügbarkeit variiert jedoch in Abhängigkeit vom Ort der Applikation und zeigt auch beträchtliche interindividuelle Unterschiede. Wenn das Pflaster 24 Stunden getragen wird und täglich ein neues Pflaster angebracht wird, so sind die Plasmaspiegel nach 1 bis 2 Tagen mehr oder weniger stabil («steady state»). Rotigotin wird intensiv metabolisiert; für die Biotransformation ist in ers-

ter Linie das Zytochrom-Isoenzym CYP2C19 verantwortlich. Die terminale Plasmahalbwertszeit nach transdermaler Anwendung beträgt 5 bis 7 Stunden. Das Medikament wird vorwiegend in Form von inaktiven Metaboliten über die Nieren ausgeschieden; nur 23% einer Dosis finden sich im Stuhl.

Klinische Studien

Rotigotin wurde einerseits bei Frühstadien der Parkinson-Krankheit (ohne gleichzeitige Levodopa-Behandlung), andererseits auch als Zusatztherapie bei fortgeschrittener Parkinson-Krankheit (zusammen mit Levodopa) untersucht. Ausserdem gibt es Untersuchungen bei «Restless-Legs-Syndrom».

Parkinson-Frühstadium

In den folgenden Studien wurde von einem Parkinson-Frühstadium gesprochen, wenn die Betroffenen noch kein Levodopa benötigten und auf der fünfstufigen Hoehn-Yahr-Skala höchstens die Stufe 3 erreicht hatten.

In einer doppelblinden Dosisfindungsstudie erhielten insgesamt 242 solche Kranke in fünf Gruppen während 11 Wochen täglich neue Hautpflaster, entweder mit Placebo oder mit einer von vier Rotigotin-Tagesdosen. Die Wirkung wurde anhand der Subskalen II und III der «Unified Parkinson's Disease Rating Scale» (UPDRS) beurteilt, die die motorischen Fähigkeiten und die Alltagsaktivitäten erfassen. Mit den beiden höchsten Dosen (6 bzw. 8 mg/24 h) wurde die so gemessene Parkinsonsymptomatik signifikant besser beeinflusst als mit Placebo.¹

In einer längeren Doppelblindstudie wurden 277 Personen mit einem Parkinson-Frühstadium mit Placebo- oder Rotigotin-Pflastern behandelt; nach initialer Dosissteigerung bis zu einer Dosis von 6 mg/24 h wurde diese Dosis während 6 Monaten weiter verabreicht. Die aktiv Behandelten erreichten eine signifikant stärkere Reduktion der UPDRS-II-III-Punkte; auch die Zahl der Personen, deren Punktezahl um mindestens 20% reduziert wurde («Responder»), war unter Rotigotin signifikant grösser.²

In der bisher grössten Studie bei Personen mit einem Parkinson-Frühstadium wurde Rotigotin mit Placebo und mit (oralem) Ropinirol (Requip[®]) verglichen. In dieser Doppelblindstudie bei insgesamt 561 Personen erfolgte eine allmähliche Dosissteigerung über rund drei Monate (Rotigotin: bis zu 8 mg/24 h; Ropinirol: bis zu 24 mg/Tag), gefolgt von einer stabilen, sechs Monate dauernden Phase. Die Responderrate unter