

Rotigotin-Pflaster bei Morbus Parkinson im Frühstadium

Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Doppelblindstudie

Dopaminagonisten spielen in der Behandlung von Patienten mit Parkinson-Erkrankung eine wichtige Rolle. Der Dopaminagonist Rotigotin kann transdermal in Form eines Pflasters verabreicht werden, was die Patient compliance verbessert und für stabile Wirkstoffspiegel im Plasma sorgt.

NEUROLOGY

Wenn die denervierten Dopaminrezeptoren von Parkinson-Patienten nicht gleichmässig, sondern pulsatil stimuliert werden – wie dies insbesondere unter kurz wirksamen Dopaminergika wie Levodopa der Fall ist –, kann es zu motorischen Komplikationen kommen. Es wurden verschiedene Levodopa-Formulierungen entwickelt, um den Abbau von Levodopa in peripheren Geweben zu verzögern, seine Halbwertszeit zu verlängern und damit starke Schwankungen der Plasmaspiegel zu vermeiden. Dopaminagonisten wirken symptomatisch und können den Beginn einer Levodopa-Therapie hinauszögern. Darüber hinaus wurden Dopaminagonisten (DA) auch eingesetzt, um eine kontinuierlichere dopaminerge Stimulation zu

gewährleisten. Seit vielen Jahren werden DA auch als Zusatztherapie bei Parkinson-Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien verordnet, um die Wirkung der Levodopa-Therapie zu verbessern.

Rotigotin ist ein Nonergot-DA, der für die Pflasterapplikation entwickelt wurde. Rotigotin-Pflaster werden einmal täglich auf die Haut aufgeklebt und geben dann den Wirkstoff über 24 Stunden kontinuierlich ab. Das sorgt für gleichmässige Plasmakonzentrationen als orale Formulierungen, die mehrmals täglich eingenommen werden müssen.

R. L. Watts von der University of Alabama und Kollegen veröffentlichten kürzlich in der Zeitschrift «Neurology» die Ergebnisse einer multizentrischen randomisierten Doppelblindstudie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit des Rotigotin-Pflasters untersucht wurden.

Studiendesign

In die Studie wurden Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson im Frühstadium aufgenommen. 96 Patienten erhielten Plazebo-Pflaster, 181 Patienten wurden mit Rotigotin-Pflastern behandelt, wobei mit einer Dosis von 2 mg/24 Stunden begonnen wurde (Pflastergrösse: 10 cm²; Rotigotin-Gesamtgehalt: 4,5 mg). Die Dosis wurde wöchentlich bis auf eine Gesamtdosis von 6 mg/24 Stunden erhöht (Pflastergrösse: 30 cm²; Rotigotin-Gesamtgehalt 13,5 mg). Diese Dosis wurde sechs Monate lang beibehalten. Als primäre Zielkriterien dienten: ■ die Veränderungen der Parkinson-Skalen UPDRS-II und UPDRS-III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)

Merksätze

- Oral verabreichte Dopaminagonisten müssen mehrmals täglich eingenommen werden und führen zu fluktuierenden Plasmaspiegeln. Dies kann zu motorischen Komplikationen führen.
- Rotigotin-Pflaster werden einmal täglich auf die Haut aufgebracht und geben den Wirkstoff kontinuierlich ab, was zu stabileren Plasmakonzentrationen führt.
- In der vorliegenden Studie erwiesen sich Rotigotin-Pflaster in der Behandlung von Patienten mit Morbus Parkinson im Frühstadium als wirksam.

am Ende der Behandlung im Vergleich zu den Ausgangswerten

- die Responderraten (Patienten, die eine Besserung von mindestens 20% aufwiesen).
- Die UPDRS-II-Scores erfassen Aktivitäten des täglichen Lebens, die UPDRS-III-Scores motorische Funktionen.

Mehr Responder in der Rotigotin-Gruppe

Die therapeutischen Wirkungen von Rotigotin wurden bereits in der Titrationsphase beobachtet und konnten während der sechsmonatigen Behandlungsphase im Wesentlichen aufrechterhalten werden. Die UPDRS-Scores sanken unter der Behandlung in der Rotigotin-Gruppe im Vergleich zur Plazebogruppe deutlicher ab (durchschnittliche absolute Differenz von 5,28 ± 1,18 Punkten; p < 0,0001). Diese Differenz ist von klinischer Bedeutung. Die durchschnittliche Veränderung der motorischen UPDRS-III-Scores betrug -3,50 (± 7,26) (n = 177), dies trug am meisten zur Besserung der UPDRS-Scores bei. Die Untersuchung am Ende der sechsmonatigen Behandlungsphase ergab, dass die Patienten aus der Rotigotin-Gruppe weiterhin verbesserte UPDRS-Scores aufwiesen, während sich die UPDRS-Scores der Patienten aus der

Plazebogruppe im Vergleich zum Ausgangswert zu Beginn der Studie verschlechtert hatten.

Am Ende der sechsmonatigen Phase der Erhaltungstherapie gab es in der Rotigotin-Gruppe mehr Responder als in der Plazebogruppe (48 vs. 19%; $p < 0,0001$). Darüber hinaus erreichten mehr Patienten aus der Rotigotin-Gruppe eine durchschnittliche Besserung der UPDRS-Scores um 25 Prozent beziehungsweise 30 Prozent (44 bzw. 37%). In der Plazebogruppe erlangten nur 16 Prozent der Patienten eine Besserung der UPDRS-Scores um 25 Prozent und nur 13 Prozent der Patienten eine Besserung der UPDRS-Scores um 30 Prozent.

Am häufigsten traten folgende Nebenwirkungen auf: Hautreaktionen an der Applikationsstelle (44% in der Rotigotin-Gruppe, 12% in der Plazebogruppe), Übelkeit (41 vs. 17%), Somnolenz (33 vs. 20%) und Schwindel (19 vs. 13%). Die unerwünschten Wirkungen waren meist nur leicht oder mässig ausgeprägt.

Insgesamt erwies sich die Behandlung von Parkinson-Patienten im Frühstadium mit dem Rotigotin-Pflaster (Dosierung: 6 mg/24 Stunden) in der vorliegenden Studie als wirksam, fassen die Autoren zusammen.

Vor- und Nachteile der Pflasterapplikation

44 Prozent der Patienten aus der Rotigotin-Gruppe entwickelten in der besprochenen Studie Hautreaktionen an der Applikationsstelle. Dies ist nicht ungewöhnlich, denn bei anderen transdermal verabreichten Medikamenten wie Nikotin, Nitroglyzerin und Clonidin kommt es ähnlich häufig zu lokalen Nebenwirkungen. Die Hautreaktionen auf das Rotigotin-Pflaster waren jedoch in der Regel nur leicht bis mässig ausgeprägt, sodass 95 Prozent der Patienten die Pflastertherapie fortsetzten.

Andererseits hat die Behandlung mit dem Rotigotin-Pflaster eine Reihe von Vorteilen zu bieten: Die einmal tägliche

Applikation kann zu jeder Tageszeit erfolgen – unabhängig von Mahlzeiten und Schlafenszeiten. Die transdermale Aufnahme des Wirkstoffs führt zu gleichmässigen Plasmaspiegeln, und es kommt nicht zu einem First-Pass-Effekt in der Leber. Schliesslich ist die Pflasterapplikation für Patienten vorteilhaft, die aufgrund einer Dysphagie Probleme bei der Tabletteneinnahme haben. ■

R. L. Watts (Department of Neurology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham) et al.: Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68: 272-276.

Interessenlage: Diese Studie wurde von Schwarz Pharma gesponsert. Schwarz Pharma war am Studiendesign und an der Durchführung der Studie sowie an der Datengewinnung und -analyse beteiligt. Darüber hinaus trug Schwarz Pharma zur Durchsicht und Freigabe des Manuskripts bei. Einer der Autoren ist bei Schwarz Pharma angestellt, einige Autoren erhielten Forschungsstipendien oder Honorare von Schwarz Pharma.

Andrea Wülker
