

Neue Behandlungsoption bei Morbus Parkinson

Transdermaler Dopaminagonist in der Schweiz registriert und kassenzulässig

Der erste transdermale Dopaminagonist Rotigotin (Neupro®) ist seit Dezember 2006 in der Schweiz als Monotherapie zur symptomatischen Behandlung bei idiopathischer Parkinson-Erkrankung im Frühstadium zugelassen. Die Darreichungsform als Pflaster gewährleistet – durch klinische Studien belegt – die dauerhafte Stimulation der Dopaminrezeptoren über 24 Stunden.

Dopaminagonisten gewinnen bei der Therapie des Morbus Parkinson immer mehr an Bedeutung und werden seit einigen Jahren auch als Therapeutika der ersten Wahl empfohlen. Dies ergibt auch einen Sinn. Denn die seit langem eingesetzte Substanz Levodopa führt häufig nach Jahren zu auffälligen choreatischen Hyperkinesien vorwiegend der Gesichts-, Hals- und Schultermuskulatur sowie zu sogenannten On-off-Perioden, also Stunden, in denen der Kranke in einen akinetischen Zustand verfällt, der oft von trauriger Verstimmung begleitet ist. Auch lässt etwa vom dritten Therapiejahr an die Wirkung von Levodopa nach, sodass die Dosis gesteigert werden und eine Kombination mit anderen Medikamenten erfolgen muss. Hyperkinesien zwingen jedoch zur Reduktion der Dosis, und die On-off-Perioden können auch durch die Verteilung der Gesamtdosis auf viele kleine Dosen nicht befriedigend ausgeglichen werden. Obwohl die genauen pathophysiologischen

Mechanismen dieser Komplikationen nicht ganz geklärt sind, wird als Ursache die pulsierende Stimulation der Dopaminrezeptoren vermutet.

Weniger Spätkomplikationen durch anhaltende Stimulation?

Alle bisherigen Dopaminagonisten sind wie Levodopa nur in Tablettenform auf dem Schweizer Markt und müssen meist mehrmals täglich eingenommen werden. Patienten mit Morbus Parkinson bevorzugen es generell, wenn sie Medikamente nicht in mehrere Dosen pro Tag aufteilen müssen, da abhängig von der Plasma-Halbwertszeit des Wirkstoffs und des Dosierungsintervalls motorische Störungen sowohl bei abklingenden Plasmaspiegeln (sogenannte End-of-dose-Akinesien) als auch bei zu hoher Wirkstoffkonzentration bei erneuter Dosierung (sogenannte Peak-dose-Dyskinesien) auftreten können.

Das Rotigotin-Pflaster wird dagegen nur einmal täglich auf die Haut geklebt. Die konstante Abgabe der Wirk-

substanz über 24 Stunden führt zu einer anhaltenden Stimulation der Dopaminrezeptoren (1, 2). Damit können möglicherweise motorische Spätkomplikationen vermieden werden. Die Abgabe der Wirksubstanz durch die Haut direkt ins Blut ist auch bei Patienten mit Dysphagie und gastralen Entleerungsstörungen ideal. Diese beiden Probleme treten bei Patienten mit einem Morbus Parkinson recht häufig auf. Es entstehen auch keine Interaktionen mit anderen Medikamenten bei der gastrointestinalen Resorption. Der Patient kann zudem essen, wann immer und was immer er möchte.

Ermutigende Studienergebnisse

Klinische Studien belegen die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rotigotin bei Patienten im Frühstadium eines Morbus Parkinson (3). Nur gelegentlich kam es zu leichten, jedoch nach kurzer Zeit reversiblen Rötungen dort, wo das Pflaster aufgeklebt wurde. Das Pflaster soll etwa 30 Sekunden mit der Handfläche fest gedrückt werden, damit es mit der Haut einen guten Kontakt hat. Unter diesen Umständen sind auch Baden, Duschen sowie Schwimmen und andere Sportarten gut möglich. Vermieden werden sollten stärkere Belastungen durch Wärme und Feuchtigkeit, wie etwa Sauna oder Solarium.

Die gute und lang andauernde Wirksamkeit konnte auch in einer Studie gezeigt werden, in der die Patienten mehr als 18 Monate nachkontrolliert wurden (4). In dieser Untersuchung wiesen am Ende 95 Prozent der Patienten keine Dyskinesien auf.

Weitere Studien untersuchten die Wirksamkeit und Verträglichkeit von

Levodopa sparen heisst später weniger Dyskinesien

Herr Prof. Bassetti, welche medikamentöse Therapie bevorzugen Sie beim beginnenden Morbus Parkinson?

Prof. Bassetti: Gemäss den Empfehlungen von Schweizer Experten soll bei Patienten unter 65 Jahren mit einem Dopaminagonisten begonnen werden. Diese sind zwar etwas weniger wirksam als Levodopa, es treten jedoch weniger Dyskinesien auf. In der Regel muss nach wenigen Jahren zusätzlich Levodopa gegeben werden. Da man aber zu Beginn Levodopa «gespart» hat, kommt es mittel- und langfristig zu weniger Dyskinesien.

In der Literatur wird immer wieder erwähnt, dass eine kontinuierliche Stimulation der Dopaminrezeptoren gegenüber einer pulsativen Stimulation Vorteile hat.

Dies ist ein etabliertes Konzept, vor allem für die Spätphase der Parkinson-Krankheit. In der Frühphase der Krankheit kann das Neuronensystem die Fluktuation der Dopaminkonzentration besser kompensieren. Es ist gut möglich, jedoch noch unbewiesen, dass die kontinuierliche Stimulation bereits in einer Frühphase der Parkinson-Krankheit von Vorteil sein könnte.

Sehen Sie noch andere Vorteile beim transdermalen Dopaminagonisten Rotigotin?

Einerseits gibt es für einige Patienten einen psychologischen Vorteil: Ein Pflaster aufzulegen ist etwas anderes, als eine Tablette einzunehmen. Daneben zeigt Rotigotin ein gutes Interaktionsprofil. Potenziell günstig ist es auch in der postoperativen Phase. Einen weiteren Vorteil dieser Substanz sehe ich ebenfalls bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz, welche bei Morbus Parkinson und vor

allem beim Restless-legs-Syndrom (für diese Indikation ist jedoch Rotigotin noch nicht zugelassen) sonst eine Dosisanpassung der dopaminergen Medikamente verlangt. Und nicht zuletzt ist eine transdermale Verabreichung bei Dysphagien sowie bei für den Patienten sehr belastender Hypersalivation und bei gastrointestinalen Passaggestörungen vorzuziehen.

Welches sind mögliche Nachteile eines transdermalen Pflasters?

Wie bei allen therapeutischen Pflastern kann es zu lokalen Rötungen an der Applikationsstelle kommen. Zudem muss der Patient gewisse Vorsichtsmassnahmen beachten: Vor dem Besuch der Sauna das Pflaster abnehmen und die Hautareale vor direkter Sonnenbestrahlung schützen. Bei der Applikation selbst sollte unbedingt beachtet werden, dass die Hand auf das Pflaster gelegt wird, damit dieses durch die Wärme richtig haftet. Wichtig ist somit eine genaue Instruktion des Patienten.

Was glauben Sie, welchen Stellenwert wird Rotigotin bei der Behandlung eines Morbus Parkinson haben?

Wie bereits erwähnt, könnte Rotigotin in einigen speziellen Situationen Vorteile gegenüber anderen Darreichungsformen haben. Rotigotin ist ein mittelstark wirkender Dopaminagonist, der einmal täglich gegeben werden kann. Diese einmal tägliche Gabe erhöht auch die Compliance des Patienten. Wenn Rotigotin zusätzlich zu anderen Parkinson-Medikamenten gegeben wird, kann die Anzahl der verordneten Tabletten reduziert werden. Grundsätzlich wird auch das Therapieschema vereinfacht.

Da Rotigotin bisher in der Schweiz noch nicht zugelassen war, sind die Erfahrungen mit der Substanz bei uns natürlich noch bescheiden. Sie stützen sich auf Beobachtungen bei vereinzelt Patienten und aus der Literatur.

Prof. Claudio Bassetti ist stellvertretender Klinikdirektor der Neurologischen Klinik und Poliklinik am Universitätsspital Zürich

Rotigotin-Pflaster auch bei Patienten in der Spätphase eines Morbus Parkinson (5, 6). Alle Betroffenen erhielten eine fixe Dosierung von Levodopa. Rotigotin zeigte sich dabei signifikant wirksamer als Placebo und gleich wirksam wie ein Dopaminagonist in Tablettenform. Neben den bereits erwähnten vorübergehenden, lokalen Hautreaktionen traten als häufigste Nebenwirkungen Somnolenz und Nausea auf.

Einfaches Behandlungsschema

Das Pflaster kann vom Patienten zur für ihn angenehmsten Tageszeit appliziert werden, verbleibt dann für 24 Stunden auf der Haut und wird anschliessend durch ein neues an einer anderen Stelle des Körpers ersetzt. Die Behandlung soll mit einer Einzeldosis von 2 mg/24 h begonnen werden und dann in wöchentlichen Schritten um 2 mg/24 h bis zu einer wirksamen

Dosis auftitriert werden. Die meisten Patienten benötigen in der Frühphase eine Dosis von 6 bis 8 mg/24 h. Sollte ein Abbruch der Anwendung nötig werden, ist dieser ausschleichend durchzuführen.

Der Wechsel von verschiedenen oralen Dopaminagonisten auf das Pflaster ist einfach. In einer Studie wurden vorerst die Patienten auf drei verschiedene Dopaminagonisten in Tablettenform eingestellt. Anstelle der Abenddosierung wurde mit einem Pflaster gestartet. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit war danach weiterhin gut. Nur in wenigen Fällen musste die Rotigotin-Dosis angepasst werden. ■

(mi)

Literatur:

1. Braun M, Cawello W, Horstmann R (2005) Steady-State Pharmacokinetics of Rotigotine in Patients with Early Parkinson's Disease, *European Journal of Neurology* 1, Suppl., 37-300.

2. Kehr J, Scheller D (2005) Continuous Delivery of Rotigotine Leads to Continuous Dopamine Receptor Stimulation in a Rat Model, *European Journal of Neurology* 1, Suppl., 107.

3. Watts R, Wendt J, Nausieda PL, Boroojerdi B, Poole KH, Somerville KW (2004) Efficacy, Safety and Tolerability of the Rotigotine Transdermal Patch in Patients with Early-Stage, Idiopathic Parkinson's Disease. A Multicenter, Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, *Movement Disorders*, Vol. 19, Suppl. 9, P737.

4. Watts R, Pahwa R, Lyons K, Boroojerdi B, Wallen L (2006) Long-term Safety and Efficacy of the Rotigotine Transdermal Patch in Early-Stage Parkinson's Disease, *American Academy of Neurology*, P05.136.

5. Giladi N, Tolosa E, Boothman B, Grosset D, Poewe W, Boroojerdi B, Somerville KW (2006) Rotigotine Transdermal System in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease: Results of two Placebo- and Comparator-Controlled Trials, *World Parkinson Congress*.

6. Poewe W, Giladi N, Boothman B, Maguire D, Boroojerdi B (2006) Rotigotine Transdermal System in Patients with Advanced-Stage Parkinson's Disease as Adjunctive Therapy to Levodopa: Results of a Placebo- and Pramipexole-Controlled Trial, *World Parkinson Congress*.