

Waren-
zeichen in
Österreich
und Schweiz
(Beispiele)

Entacapon:
COMTAN
(A, CH)

Fluoxetin:
FLUCTINE
(A, CH)

Fluvoxamin:
FLOXY-
FRAL
(A, CH)

- 2 North American Menopause Society: Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: September 2003 position statement. <http://www.menopause.org/positionstatement.pdf>
- 3 OCKENE, J.K. et al.: JAMA 2005; 294: 183-93
- 4 GRADY, D. et al.: Obstet. Gynecol. 2003; 102: 1233-9
- 5 HASKELL, S.G.: J. Women's Health 2004; 13: 438-42
- 6 NESS, J. et al.: Maturitas; published online 26. Juli 2005
- 7 LAWTON, B. et al.: BMJ 2003; 327: 845-6
- 8 BARBER, C.A. et al.: J. Women's Health 2004; 13: 975-85
- 9 HEITMANN, C. et al.: Menopause 2005; 12: 405-11
- 10 Wissenschaftl. Inst. d. AOK (WidO, Hrsg.): „Wechseljahre in der Hormontherapie“, 2005, ISBN3-922093-37-X
- 11 Dr. Kade: Rundschreiben vom 11. Juli 2005
- 12 DIETEL, M. et al.: Human Reprod. 2005; 20: 2052-60
- 13 Pressemitteilung der Charité vom 10. Aug. 2005
- 14 Tagesspiegel vom 11. Aug. 2005
- 15 COGLIANO, V. et al.: Lancet Oncology 2005; 6: 552-3

Pethidin:
ALODAN
GEROT
(A)

PETHIDIN
STREULI
(CH)

Neu auf dem Markt

▼RASAGILIN (AZILECT): EIN WEITERER MAO-B-HEMMSTOFF BEI M. PARKINSON

Pramipexol:
SIFROL
(A, CH)

Der Hemmstoff der Monoaminoxidase B (MAO-B) ▼Rasagilin (AZILECT) ist seit Juli zur Behandlung der idiopathischen PARKINSON-Krankheit und in Kombination mit Levodopa bei Patienten mit „End-of-dose-Fluktuationen“ auf dem Markt. Die Wirksamkeit des seit 1986 angebotenen ersten MAO-B-Hemmers Selegilin (MOVERGAN u.a.) in frühen Krankheitsphasen wird von den Autoren einer systematischen Übersicht als gering und von fraglicher klinischer Relevanz eingestuft.¹ Die Datenlage für späte Krankheitsstadien ist unbefriedigend. Nach einer 1996 veröffentlichten britischen Studie steigt unter Selegilin in Kombination mit Levodopa die Sterblichkeit gegenüber alleiniger Levodopa-Therapie (a-t 1996; Nr.1: 16).

Rasagilin:
AZILECT
(A)

Selegilin:
COGNITIV
(A)
JUMEXAL
(CH)

EIGENSCHAFTEN: Der genaue Wirkmechanismus von Rasagilin ist nicht bekannt. Es hemmt die Aktivität von MAO-B irreversibel, in geringerem Ausmaß auch von MAO-A, die beide für den Abbau von Dopamin im Gehirn verantwortlich sind. Dadurch soll die Dopamin-Konzentration im zentralen Nervensystem ansteigen. Die geringere Affinität zu MAO-A soll Stör- und Wechselwirkungen reduzieren. Für die klinische Relevanz angeblicher neuroprotektiver Eigenschaften von Rasagilin fehlen Belege.

Nach Einnahme per os wird Rasagilin zu einem großen Teil intestinal gebunden. Nur etwa ein Drittel der Dosis ist bioverfügbar. Der Wirkstoff wird in der Leber durch Cytochrom P450 (CYP) 1A2 metabolisiert. Hemmstoffe von CYP 1A2 wie Gyrasehemmer und Fluvoxamin (FEVARIN) führen zu einer deutlich erhöhten Serumkonzentration. Die gleichzeitige Einnahme von Pethidin (DOLANTIN), anderen MAO-Hemmern, Fluoxetin (FLUCTIN u.a.) oder Fluvoxamin ist kontraindiziert. Diätereinschränkungen (Tyramin) sollen nicht erforderlich sein.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt dosisabhängig 0,3 bis 3,5 Stunden, die Wirkung hält jedoch aufgrund irreversibler Rezeptorbindung deutlich länger an.²

WIRKSAMKEIT: Drei randomisierte kontrollierte Studien bilden die Grundlage der Zulassung.³⁻⁵ In einer 26-wöchigen Untersuchung nehmen 404 Patienten mit milder bis mäßig fortgeschrittener PARKINSON-Erkrankung täglich 1 mg oder 2 mg Rasagilin bzw. Plazebo ein. Gemessen wird die Veränderung auf einer Symptomskala mit 42 Items (Score-Bereich 0 bis 199). Gegenüber Plazebo kommt es zu einer Verbesserung des mittleren Punktwertes um 4,2 (1 mg) und 3,6 (2 mg) bei Ausgangswerten von etwa 25.³ Dieser Unterschied ist zwar statistisch signifikant, jedoch von fraglicher klinischer Relevanz und liegt in der Größenordnung der Wirkung von Selegilin.¹ Die Zahl der Patienten, die zusätzlich Levodopa benötigen, unterscheidet sich in den drei Gruppen nicht. Auch dies spricht gegen einen ausgeprägten klinischen Nutzen.

In zwei weiteren randomisierten kontrollierten Studien über 18 bzw. 26 Wochen wird der Einfluss auf „Off-Phasen“ bei 687 und 472 Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium überprüft.^{4,5} 1 mg Rasagilin täglich reduziert die durchschnittliche „Off-Zeit“ von 5,5 bis 6 Stunden pro Tag um etwa eine Stunde und damit ungefähr so viel wie der in einer der Studien als Kontrolle dienende COMT (Katechyl-

O-Methyltransferase)-Hemmer Entacapon (COMTESS).⁵ Zum Vergleich: In einer systematischen Übersicht wird für den Dopaminagonisten Pramipexol (SIFROL) eine mittlere Reduktion der Off-Zeiten von 1,8 Stunden täglich errechnet.⁶

Direkte Vergleichsstudien von Rasagilin mit Selegilin liegen für beide Indikationen nicht vor.

SICHERHEIT: Versuche mit Mäusen lassen eine dosisabhängige Zunahme von Lungentumoren (Adenome und Adenokarzinome) erkennen. Die europäische Zulassungsbehörde fordert daher weitere Studien.²

Während der klinischen Erprobung fällt eine Häufung maligner Melanome auf. Laut Produktinformation⁷ beträgt die Inzidenz von Hautkarzinomen bei Monotherapie 1,3% versus 0,7% unter Plazebo, bei Kombination mit Levodopa liegt die Rate von Hautmelanomen bei 0,5% versus 0,3%. Eine gesteigerte Melanominzidenz durch erhöhte Konzentrationen von Levodopa mit metabolischen Auswirkungen auf Melanozyten ist wiederholt diskutiert, allerdings nie gesichert worden.⁸ Ob die erhöhte Rate daher durch substanzspezifische Toxizität ausgelöst, Ausdruck eines Klasseneffektes oder zufällig zu Stande gekommen ist, bleibt zu klären.

Wie die Störwirkungen in den Zulassungsstudien erfasst worden sind, ist nicht beschrieben. In Kombination mit Levodopa kommt es im fortgeschrittenen Krankheitsstadium gehäuft zu Dyskinesien (10,3% versus 6,4% unter Levodopa allein), Ataxie (1,3% vs. 0,3%) und Dystonien (2,4% vs. 0,8%). Bewegungsstörungen werden unter Monotherapie nicht erwähnt. Hier kommen häufiger grippeähnliche Symptome (6,0% vs. 0,7% unter Plazebo), Rhinitis (2,7% vs. 1,3%), Konjunktivitis (2,7% vs. 0,7%) u.a. vor.

KOSTEN: Die Behandlung mit Rasagilin (AZILECT) ist mit 124 € monatlich nahezu viermal so teuer wie mit dem auch als Generikum verfügbaren MAO-B-Hemmer Selegilin (SELEGILIN VON CT 33 €, MOVERGAN 34 €).

AZILECT IM KOSTENVERGLEICH (€)		Deutschland	Österreich
		OP	OP
		Monat*	Monat*
Rasagilin AZILECT	Lundbeck 100 Tbl zu 1 mg	414,68	124,40
	30 Tbl zu 1 mg	143,14	204,20
Selegilin MOVERGAN	Orion 100 Tbl zu 5 mg	57,48	34,49
	SELEGILIN 5 V. CT ct Arzn.	54,28	32,57
	SELEGILIN GENER. Genericon		34,55
	50 Tbl zu 5 mg		41,46

* Preise bezogen auf täglich 1 mg Rasagilin und 2 x 5 mg Selegilin.

■ Im Frühstadium der PARKINSON-Erkrankung verbessert der Monoaminoxidase-B-Hemmer ▼Rasagilin (AZILECT) die Motorik gering und von fraglicher klinischer Relevanz. Der Effekt entspricht im indirekten Vergleich dem von Selegilin (MOVERGAN u.a.).

■ Als Zusatz zu Levodopa bei Patienten mit End-of-dose-Akinesie werden „Off-Phasen“ um etwa eine Stunde und somit im gleichen Ausmaß wie unter dem COMT-Hemmer Entacapon (COMTESS) reduziert. Dyskinesien nehmen unter der Zusatztherapie zu.

■ Beunruhigende Befunde sind Lungentumoren im Tierversuch (Maus) sowie Melanome beim Menschen.

■ Eine Überlegenheit gegenüber dem deutlich preiswerteren Selegilin (MOVERGAN u.a.) ist nicht belegt. Wir sehen keinen Stellenwert für die teure Pseudoinnovation.

(R = randomisierte Studie, M = Metaanalyse)

- M 1 MACLEOD, A.D. et al.: Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's Disease, in The COCHRANE Database of Systematic Reviews 2005; Issue 3, Stand 14. Mai 2005; zu finden unter: <http://www.thecochranelibrary.com> (Zugriff am 8. Aug. 2005)
- 2 EMEA: Europ. Bewertungsbericht (EPAR) AZILECT; <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/azilect/azilect.htm> (Zugriff am 8. Aug. 2005)
- R 3 Parkinson Study Group: Arch. Neurol. 2002; 59: 1937-43
- R 4 Parkinson Study Group: Arch. Neurol. 2005; 62: 241-8
- R 5 RASCOL, O. et al.: Lancet 2005; 365: 947-54
- M 6 CLARKE, C.E. et al.: Pramipexole for levodopa-induced complications in Parkinson's Disease, in The COCHRANE Database of Systematic Reviews 2005; Issue 3, Stand 24. Jan. 2000; zu finden unter: <http://www.thecochranelibrary.com> (Zugriff am 8. Aug. 2005)
- 7 TEVA/Lundbeck: AZILECT-Fachinformation, Stand Febr. 2005
- 8 SIPLE, J.F. et al.: Ann. Pharmacother. 2000; 34: 382-5