

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Kongressbericht: Rasagilin
(Azilect®): MAO-B-Hemmung in der
Parkinson-Therapie**

Leitner H

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2014; 15 (1), 56-57

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Rasagilin (Azilect®): MAO-B-Hemmung in der Parkinson-Therapie

H. Leitner

■ Einleitung

Viele Patienten mit M. Parkinson entwickeln nach Jahren erfolgreicher Behandlung mit Levodopa-Präparaten zunehmend Wirkungsfluktuationen mit häufigen Wechseln guter und schlechter Beweglichkeit (ON- bzw. OFF-Zustand). Wirkungsfluktuationen erschweren die Therapie des M. Parkinson und stellen eine erhebliche Belastung für die Patienten dar. Im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Parkinson-Gesellschaft vom 7.–9. November 2013 referierte Univ.-Prof. Dr. Gregor Wenning, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck, über die Ergebnisse der groß angelegten Phase-III-Studien PRESTO [1] und LARGO [2], die zeigen, dass sich motorische Fluktuationen mittels einer Zusatztherapie mit dem Monoaminoxidase- (MAO-) B-Hemmer Rasagilin signifikant reduzieren lassen.

Mit fortschreitender Degeneration dopaminproduzierender Zellen beim M. Parkinson hängt die Beweglichkeit der Patienten immer mehr vom Plasmaspiegel dopaminergischer Arzneimittel ab. Da dieser bei einer oralen Therapie stark schwankt, kommt es bei maximalen Wirkstoffspiegeln oft zu Dyskinesien und bei sinkenden Arzneispiegeln zu Akinesen, so genannten motorischen Fluktuationen. Eine Option für bessere dopaminerge Stimulation ist die Blockade des dopaminabbauenden Enzyms MAO-B. MAO-B ist vor allem in Astrozyten lokalisiert und baut vorwiegend Katecholamine im zentralen Nervensystem, insbesondere Dopamin und Histamin, ab.

Rasagilin ist ein potenter, selektiver irreversibler MAO-B-Hemmer der zweiten Generation. Es hemmt die MAO-B 5–10× stärker als das bislang aus dieser Gruppe verfügbare Selegilin. In einer Imaging-Studie an gesunden Freiwilligen konnte gezeigt werden, dass Rasagilin 1 mg täglich für 10 Tage verabreicht die MAO-B-Aktivität nahezu vollständig blockiert. Im Anschluss kommt es über rund 40 Tage zur sukzessiven Wiedererlangung der MAO-B-Aktivität, die in etwa der Rate der *De-novo*-Synthese von MAO-B entspricht und ein Zeichen für die Irreversibilität dieses Enzyms ist [3].

■ PRESTO und LARGO

Rasagilin ist einerseits für die frühe Monotherapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms und andererseits für die Kombinationsbehandlung von Patienten mit motorischen Fluktuationen zugelassen. Die Wirksamkeit von Rasagilin in Kombination mit L-Dopa bei Parkinson-Patienten mit motorischen Fluktuationen wurde in 2 randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien, PRESTO [1] und LARGO [2], nachgewiesen.

In der PRESTO- (Parkinson's Rasagiline: Efficacy and Safety in the Treatment of Off-) Studie wurden 472 Patienten 26 Wochen lang entweder mit Rasagilin 1 mg, Rasagilin 0,5 mg oder Placebo behandelt.

In der LARGO- (Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily-) Studie waren 687 Patienten eingeschlossen, die nach der Randomisierung über einen Zeitraum von 18 Wochen zusätzlich zu L-Dopa entweder Rasagilin 1 mg, Placebo oder den COMT- (Catechol-O-Methyltransferase-) Hemmer Entacapon 200 mg erhalten hatten.

Eingeschlossen wurden Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom unter chronischer L-Dopa-Therapie und stabiler L-Dopa-Dosis. Eine zusätzliche dopaminerge Therapie war dabei erlaubt. In beiden Studien war die Häufigkeit und Art der zusätzlich verabreichten Antiparkinson-Medikationen, wie etwa Dopaminagonisten, Amantadin oder Anticholinergika, in den einzelnen Studienarmen vergleichbar.

Primärer Endpunkt war in beiden Studien die Veränderung der mittleren täglichen OFF-Zeiten. Die Beurteilung erfolgte dabei mittels Tagebüchern durch die Patienten, die ON- und OFF-Zeiten sowie ON-Zeiten mit und ohne störende Dyskinesien zu unterscheiden hatten. Das Rating erfolgte in 30-minütigem Abstand für 3 Tage vor der Baseline und während der Behandlungsphase anlässlich der Visiten in den Wochen 6, 14 und 26 in PRESTO und 6, 10, 14 und 18 in LARGO. Darüber hinaus wurden Daten zu Sicherheit und Verträglichkeit von Rasagilin erhoben.

■ Kürzer im OFF, länger im ON

Sowohl PRESTO als auch LARGO konnten zeigen, dass Rasagilin als zusätzliche Medikation zu L-Dopa die Dauer der täglichen OFF-Zeiten im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert. So berichteten die Teilnehmer der PRESTO-Studie im Rasagilin-0,5-mg-Arm von einer dosisabhängigen Reduktion der OFF-Zeiten um 1,41 Stunden und Patienten in der Rasagilin-1-mg-Gruppe von einer Reduktion um 1,85 Stunden, während die OFF-Zeit-Reduktion unter Placebo 0,91 Stunden betrug. In der LARGO-Studie war die Reduktion der täglichen OFF-Zeit in der Rasagilin-Gruppe mit jener des Entacapon-Arms vergleichbar (–1,18 vs. –1,20 Stunden) und Placebo überlegen (–0,40 Stunden; Abb. 1). Dementsprechend verlängerte sich die tägliche ON-Zeit in der PRESTO-Studie um 1,19 Stunden im Rasagilin-0,5-mg-Arm und um 1,82 Stunden im Rasagilin-1-mg-Arm, während die Verlängerung der ON-Zeit unter Placebo bei 0,79 Stunden lag. In der LARGO-Studie war die tägliche ON-Zeit im Rasagilin-Arm um 1,13 Stunden, in der Entacapon-Gruppe um 1,01 Stunden und im Placeboarm um 0,27 Stunden verlängert.

Ebenfalls deutlich verlängert unter Rasagilin war die tägliche ON-Zeit ohne behindernde Dyskinesien. Sie war im Vergleich zu Placebo in der PRESTO-Studie unter Rasagilin 0,5 mg um 0,52 Stunden und unter Rasagilin 1 mg um 0,79 Stunden erhöht. In der LARGO-Studie befanden sich sowohl die Patienten aus dem Rasagilin- als auch dem Entacapon-Arm

um 0,82 Stunden täglich länger im ON als jene in der Placebogruppe.

„Wichtig ist aber, dass auch die Qualität des motorischen Status in den ON-Phasen verbessert wird“, sagt Wenning. So zeigten sich sowohl in PRESTO als auch in LARGO jeweils signifikante Verbesserungen im UPDRS-Motor ON-Score in den Rasagilin-Gruppen und dem Entacapon-Arm im Vergleich zur Placebokohorte.

All diese Daten spiegeln sich auch in der Beurteilung der Therapieeffekte durch die Studienärzte wider. Sowohl in PRESTO als auch in LARGO kam es unter Rasagilin zu hoch signifikanten Verbesserungen im CGI-Score gegenüber Placebo.

■ Signifikante motorische Verbesserungen

Eine *post hoc* durchgeführte Subanalyse der LARGO-Studie hat darüber hinaus ergeben, dass nur Rasagilin und nicht Entacapon zu einer signifikanten Verbesserung im „Practically Defined OFF-Score“ führt, der den motorischen Zustand 12 Stunden nach der letzten Einnahme einer dopaminergen Medikation angibt [4]. „Hier haben wir aufgrund der längeren Halbwertszeit von Rasagilin eine interessante Anwendungsmöglichkeit für Patienten mit frühmorgendlicher OFF-Symptomatik“, kommentiert Wenning dieses Ergebnis.

Eine weitere Subanalyse von LARGO hat gezeigt, dass mit Rasagilin auch die UPDRS-Tremor-Scores im Vergleich zu Placebo signifikant gesenkt werden können. Das Ausmaß der Tremorreduktion entsprach dabei jenem von Entacapon. Dieser Rasagilin-Effekt war auch bei Patienten mit schwerem Tremor zu beobachten [5]. Nicht zuletzt zeigte sich unter Rasagilin eine mit Entacapon vergleichbare und Placebo überlegene Verbesserung des *freezing of gait* (FOG), einer besonderen Form der Gangstörung, die insbesondere in der Spätphase des M. Parkinson auftritt.

All diese Resultate konnten auch in der Analyse der gepoolten Daten der PRESTO- und LARGO-Studien nachvollzogen werden [6]. Zusätzlich ergab die Auswertung, dass milde Fluktuierer, das sind jene Patienten, die täglich < 4 Stunden OFF-Phasen aufwiesen, ebenfalls von Rasagilin 1 mg im Sinne einer Reduktion der OFF-Zeit profitieren ($p > 0,001$ vs. Placebo). „Das weist darauf hin, dass bei Fluktuationen nicht bis zuletzt gewartet werden muss, sondern bereits bei milden Fluktuationen Effekte zu erzielen sind“, so Wenning.

Weiters hat die Metaanalyse gezeigt, dass die Reduktion der täglichen OFF-Zeiten unter Rasagilin unabhängig davon war, ob die Patienten zusätzlich einen Dopaminagonisten einnehmen oder nicht.

„Rasagilin ist ein sehr verträglicher MAO-B-Hemmer, was auch mehrfach in Statements der Österreichischen Parkinson-Gesellschaft festgehalten wurde“, sagt Wenning. So hat auch die LARGO-Studie für Rasagilin ein einer Placeboeinnahme vergleichbares Nebenwirkungsprofil gezeigt, während Diarrhö und Nausea im Entacapon-Arm häufiger auftraten.

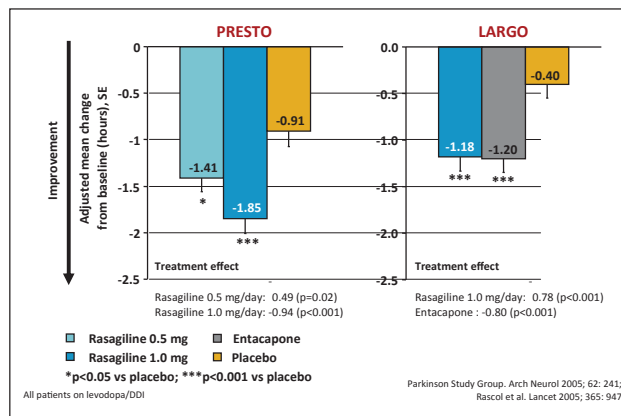


Abbildung 1: Rasagilin reduziert die tägliche OFF-Zeit [1, 2]. © Lundbeck.

■ Fazit

- Rasagilin ist eine effektive *Add-on*-Therapie bei Parkinson-Patienten mit motorischen Fluktuationen.
- Rasagilin führt zu einer signifikanten Reduktion der Kardinalsymptome Tremor, Bradykinesie und Rigor.
- Rasagilin führt zu einer Besserung von *practically defined OFF*, Tremor und *freezing of gait*.
- Rasagilin bietet einen zusätzlichen Benefit für Patienten mit optimierter Anti-Parkinson-Therapie.
- Rasagilin ist sehr gut verträglich.
- Rasagilin wird 1x täglich eingenommen, eine Titration ist nicht erforderlich.

Quelle: MAO-B-Hemmung in der Parkinson-Therapie. Themenvortrag im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Parkinson-Gesellschaft, 7. November 2013, Bad Ischl, Sponsor Lundbeck Austria GmbH.

Literatur:

1. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol* 2005; 62: 241–8.
2. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al.; LARGO study group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO). Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study: a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005; 365: 947–54.
3. Freedman NM, Mishani E, Krausz Y, et al. In vivo measurement of brain monoamine oxidase B occupancy by rasagiline, using (11)C-l-deprenyl and PET. *J Nucl Med* 2005; 46: 1618–24.
4. Stocchi F, Brooks DJ, Melamed E, et al. Effect of rasagiline on severity of OFF in Parkinson's disease. Poster: 8th Congress of the European Federation of Neurological Societies, September 4–7, 2004, Paris France. <http://www.kenes.com/efns2004/program/session1.asp?SessionId=POS20&SSessionDate=9/6/2004> [gesehen 09.12.2013].
5. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Effect of rasagiline on tremor in levodopa-treated Parkinson's disease patients (LARGO Study). Poster: 8th Congress of the European Federation of Neurological Societies, September 4–7, 2004, Paris France. <http://www.kenes.com/efns2004/program/session1.asp?SessionId=POS20&SSessionDate=9/6/2004> [gesehen 09.12.2013].
6. Elmer LW. Rasagiline adjunct therapy in patients with Parkinson's disease: Post hoc analyses of the PRESTO and LARGO trials. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 930–6.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner
A-1130 Wien
Hietzinger Hauptstraße 136/3
E-Mail: hl@teamword.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)