

# Wirkstoff AKTUELL

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

## Rotigotin (Neupro® 2, 4, 6, 8 mg/24 h)

Die transdermale Applikation des Dopaminagonisten Rotigotin (Neupro®) ist eine Neueinführung für die Behandlung der idiopathischen Parkinsonerkrankung. Der zusätzliche Nutzen ist noch nicht eindeutig geklärt, die Verordnung kann bei schlechter Compliance und Applikationsproblemen indiziert sein.

### Indikation

- Monotherapie (ohne Levodopa) der idiopathischen Parkinsonerkrankung im Frühstadium
- Kombinationstherapie (mit Levodopa) der idiopathischen Parkinsonerkrankung während des Krankheitsverlaufs einschließlich der Spätstadien

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Die Monotherapie mit einem Dopaminagonisten (DA) ist nach Auffassung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie Mittel der ersten Wahl zur Initialbehandlung der idiopathischen Parkinsonerkrankung bei Patienten unter 70 Jahren ohne wesentliche Komorbidität (1).
- Aufgrund der interindividuell variierenden Wirksamkeit und Verträglichkeit gibt es keine verbindliche Empfehlung für einen bestimmten Wirkstoff (1–3). Internationale Referenzsubstanz ist der kostengünstige DA Bromocriptin, er wird aber in Deutschland wegen seines Nebenwirkungsprofils als Ergotsubstanz und der wenig spezifischen Wirkung an den Subtypen der Dopaminrezeptoren kaum noch verordnet (3).
- Das für die Behandlung der idiopathischen Parkinsonerkrankung (4) zugelassene Rotigotin ist – gemessen an anderen DA – teuer, aber im Preisniveau vergleichbar oder etwas billiger als die vorhandenen DA mit Nonergot-Struktur. Es bringt keine substanzspezifischen Vorteile.
- Jede Therapie mit einem DA sollte durch eine Aufklärung und Überwachung des Patienten begleitet werden (1;5). Das bei ergolinen DA nachgewiesene höhere Risiko für Herzklappenveränderungen (6;7) führte zu Anwendungsbeschränkungen bei den beiden DA Pergolid und Cabergolin. Vor und während der Behandlung mit Pergolid und Cabergolin sollten regelmäßig Echokardiographien durchgeführt werden (8–10). Die Herzklappenveränderungen scheinen mit bestimmten Effekten an Serotoninrezeptoren assoziiert zu sein (11).
- Der Nutzen einer kontinuierlichen Stimulation von Dopaminrezeptoren (transdermale Applikation) gegenüber der pulsatilen (orale Applikation) ist in der frühen Phase der Parkinsonerkrankung bisher nicht erwiesen (12). Belege für eine Verzögerung von motorischen Spätkomplikationen durch Rotigotin im Vergleich mit anderen DA sind aufgrund der aktuellen Datenlage noch nicht eindeutig erkennbar.
- Der zusätzliche Gewinn einer transdermalen Applikation von Rotigotin ist bei Parkinsonpatienten mit Schluckstörungen trotz Frühstadium der Erkrankung noch nicht abschließend evaluiert. Das Gleiche gilt für den perioperativen Einsatz bei Nahrungskarenz.
- Das Nebenwirkungsprofil von Rotigotin unterscheidet sich nicht von dem anderer DA. Zusätzlich können pflasterbedingte Hautreaktionen auftreten und zum Abbruch der Behandlung führen (4).

### Wirkungsweise

Rotigotin ist ein nonergoliner D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>/D<sub>1</sub>-Dopaminagonist mit einer deutlichen Präferenz des D<sub>3</sub>-Rezeptors (20-fach höhere Affinität gegenüber D<sub>2</sub> sowie 100-fach höhere gegenüber D<sub>1</sub>) (4;13). Die Applikation erfolgt durch ein transdermales Pflaster, etwa 45 % des Wirkstoffes werden innerhalb von 24 Stunden an die Haut abgegeben. Die absolute Bioverfügbarkeit

beträgt 37 %. Steady-state-Konzentrationen werden ein bis zwei Tage nach der Pflasterapplikation erreicht. Das Pflaster muss täglich gewechselt werden. Rotigotin wird durch verschiedene CYP-Isoenzyme (vorwiegend CYP2C19) metabolisiert und zu etwa 71 % über den Urin und zu 23 % über die Fäzes ausgeschieden (4;14).

### Wirksamkeit

Die Zulassung von Rotigotin im Frühstadium des Morbus Parkinson basiert auf zwei randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudien, deren Veröffentlichungen nur in Teilen vorliegen. Untersucht wurden Patienten in frühen Krankheitsstadien (Hoehn & Yahr I-III). In beiden Studien wurde die Wirksamkeit von Rotigotin mittels eines standardisierten Scores (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) überprüft (15). Eine Verbesserung der UPDRS-II- und -III-Scores um 20 % wurde als Maß für den therapeutischen Nutzen festgelegt. In der ersten der beiden Studien erhielten 177 Patienten

Rotigotin und 96 Patienten ein Plazebo, die Responderrate lag bei 48 % der Patienten in der Verumgruppe und 19 % in der Plazebogruppe, die UPDRS-Scores verbesserten sich um durchschnittlich 3,98 Punkte respektive verschlechterten sich um 1,31 Punkte (p < 0,0001) (14;16). In der zweiten Zulassungsstudie erhielten 213 Patienten Rotigotin, 227 Patienten den Wirkstoff Ropinirol und 117 Patienten ein Plazebo. Der Rotigotinarm zeigte eine durchschnittliche Verbesserung bei den UPDRS-II- und -III-Scores von 6,83 Punkten, der Ropinirolarm von 10,78 Punkten und der Plazeboarm von 2,33

Punkten, der Anteil der Responder lag bei 52 % der Patienten unter Rotigotin, 68 % unter Ropinirol und 30 % unter Plazebo. Beide Verumgruppen zeigten in der Wirksamkeit einen statistisch signifikanten Unterschied zu der Plazebogruppe. Allerdings war Rotigotin dem Ropinirol statistisch signifikant unterlegen (14). Die Wirksamkeit von Rotigotin während des Krankheitsverlaufes der idiopathischen Parkinsonerkrankung wurde in zwei zusätzlichen Studien gezeigt. Sie wurde durch das Ansprechen der Patienten auf die Therapie anhand der

Verbesserung der Responderrate sowie der absoluten Verbesserung der „Off“-Zeit gezeigt. In einer der beiden Studien, in der 113 Patienten Rotigotin bis zu einer Höchstdosis von 8 mg/24 h, 109 Patienten bis zu einer Höchstdosis von 12 mg/24 h und 119 ein Plazebo erhielten, zeigte sich in den Verumgruppen eine signifikante Besserung ( $p < 0,001$  für beide Gruppen) und eine signifikante Verringerung der „Off“-Zeit ( $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,003$ ) jeweils gegenüber der Plazebogruppe (17).

## Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Bei Rotigotin ist mit vergleichbaren Nebenwirkungen wie bei den anderen Wirkstoffen aus der Gruppe der DA zu rechnen. Sicherheitsrelevant sind die vermehrte Tagesmüdigkeit und die verkürzte Einschlaflatenz. Insbesondere Führer von Kraftfahrzeugen sind auf diese Risiken hinzuweisen. Bis zur endgültigen Klärung der Pathogenese der Herzklappen- und Lungenfibrosen bei DA sind die Empfehlungen der Fachgesellschaften zu beachten (5).

Bei Rotigotin wurden bisher hauptsächlich folgende Nebenwirkungen beobachtet (4): plötzliche Einschlafattacken; vermehrte Somnolenz; Dyskinesien; Hautreaktionen (Blasen,

Schmerzen, Brennen, Erythem); Nausea, Erbrechen; Halluzinationen.

Folgende Vorsichtsmaßnahmen sind bei der Anwendung von Rotigotin zu beachten (4): regelmäßige augenärztliche Kontrollen (Retinadegeneration bei Albinoratten); initial kontinuierliche Blutdrucküberwachung; tägliches Wechseln der Applikationsstelle; Entfernung des Pflasters vor MRT-Untersuchungen (Aluminiumbeschichtung); keine Zulassung von Rotigotin im Kindesalter; keine Anwendung von Rotigotin während der Schwangerschaft und Stillzeit.

## Kosten

Rotigotin ist teuer, gemessen an älteren Parkinsonmitteln. DA sollten deshalb kostenbewusst unter Berücksichtigung von

biografischen Daten, Komorbiditäten und individuellen Verträglichkeitsprofilen verordnet werden.

Nonergoline Dopaminagonisten				
Wirkstoff	Präparat	Äquivalenzdosen <sup>1</sup>	Tagesdosis <sup>1</sup>	Kosten 4 Wochen <sup>1</sup>
Rotigotin	Neupro®	nicht bekannt	2 / 4 / 6 / 8 mg	176,65 / 234,85 / 263,95 / 293,06 €
Pramipexol	Sifrol®	0,7 - 1 mg	1,05 / 1,4 / 2,1 mg (Base)	163,29 / 217,72 / 300,45 €
Ropinirol	Requip®	3 - 5 mg	9 / 15 / 24 mg	269,88 / 356,21 / 626,09 €
Ergoline Dopaminagonisten				
Wirkstoff	Präparat	Äquivalenzdosen <sup>1</sup>	Tagesdosis <sup>1</sup>	Kosten 4 Wochen <sup>1</sup>
Bromocriptin	Pravidel® Generikum	10 - 15 mg	7,5 / 15 / 30 mg	53,31 / 104,63 / 214,25 € ab 37,77 / 72,48 / 136,27 €
Cabergolin	Cabaseril® Generikum	2 mg	3 / 4 / 5 / 6 mg	181,05 / 183,13 / 247,47 / 299,84 € ab 156,74 / 160,92 / 216,89 / 261,69 €
Dihydroergocryptin	Almirid® Cripar®	20 - 40 mg	60 / 90 / 120 mg	169,58 / 254,37 / 327,46 €
Lisurid	Dopergin®	1 mg	1,2 / 2,1 / 3 mg	95,96 / 167,60 / 239,24 €
Pergolid	Parkotil® Generikum	1 mg	1,5 / 3 / 5 mg	87,65 / 182,05 / 301,17 € ab 99,93 / 192,98 / 323,93 €

Stand Lauer-Taxe: 15.05.2007

<sup>1</sup>In der Kostentabelle werden die Äquivalenzdosen (ÄD) (1) der verschiedenen Dopaminagonisten dargestellt. Aus den ÄD wurden die Tagesdosen anhand der Dosierungsrichtlinie (1) ins Verhältnis gesetzt und die Kosten entsprechend berechnet (für jeden Wirkstoff durch korrespondierende magentafarbene Markierung dargestellt).

## Literatur

- Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinie Parkinson-Syndrome (3. überarbeitete und erweiterte Auflage 2005): <http://www.dgn.org/221.0.html>. Zuletzt geprüft: 15. Mai 2007.
- Bonuccelli U: Comparing dopamine agonists in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2003; 16 Suppl 1: S13-S19.
- Bonuccelli U, Pavese N: Dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 81-89.
- Schwarz Pharma: Fachinformation "Neupro® 2 mg/24 h/4 mg/24 h/6mg/24 h/8 mg/24 h". Stand: Januar 2007.
- Eggert K, Odin P, Gasser T et al.: Morbus Parkinson. Fachgerechter Einsatz von Dopamin-Agonisten. *Dtsch Arztebl* 2005; 102: A30-A31.
- Schade R, Andersohn F, Suissa S et al.: Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356: 29-38.
- Zanettini R, Antonini A, Gatto G et al.: Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 39-46.
- Lilly Deutschland GmbH: Fachinformation "Parkotil®". Stand: November 2004.
- Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation "Cabaseril®". Stand: April 2007.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „UAW-News - International“ Herzklappenfibrosen unter Pergolid und Cabergolin. *Dtsch Arztebl* 2007; 104: A 1681.
- Jahnichen S, Horowski R, Pertz HH: Agonism at 5-HT<sub>2A</sub> receptors is not a class effect of the ergolines. *Eur J Pharmacol* 2005; 513: 225-228.
- Nyholm D: Pharmacokinetic optimisation in the treatment of Parkinson's disease: an update. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 109-136.
- Zareba G: Rotigotine: a novel dopamine agonist for the transdermal treatment of Parkinson's disease. *Drugs Today (Barc)* 2006; 42: 21-28.
- EMA: Neupro®. European Public Assessment Report (scientific discussion). <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/neupro/neupro.htm>. Zuletzt geprüft: 15. Mai 2007.
- <http://www.parkinson.org/NETCOMMUNITY/Page.aspx?&pid=367&srcid=198>. Zuletzt geprüft: 15. Mai 2007.
- Watts RL, Wendt J, Nausieda PA et al.: [P737] 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. *Mov Disord* 2004; 19 (Suppl. 9): S258.
- EMA: Neupro®. European Public Assessment Report (product information): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/neupro/H-626-PI-de.pdf>. Zuletzt geprüft: 15. Mai 2007.