

Összefoglaló közlemény

A razagilin alkalmazása Parkinson-kórban: dilemmák az idős betegek kezelése kapcsán

Dr. Zádori Dénes PhD¹, Dr. Vécsei László PhD, DSc^{1,2}

¹SZTE ÁOK SZAKK Neurológiai Klinika, Szeged

²MTA-SZTE Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged

Cím: 6725 Szeged, Semmelweis u. 6.

Tel.: +3662545348

E-mail: zadori.denes@med.u-szeged.hu, vecsei.laszlo@med.u-szeged.hu

A Parkinson-kór (PK) gyógyszeres terápiájában egyértelműen a levodopa a leghatékonyabb szer, de a hosszú távú kezelés mellett gyakran megjelenő motoros komplikációk komoly kihívást jelentenek. Lehetséges megoldásként a dózis vagy gyógyszerformulázás módosítása mellett a betegség korai valamint előrehaladott stádiumában egyéb szerek, mint monoaminoxidáz-B (MAO-B) gátlók, katekol-O-metiltranszferáz (KOMT) gátlók, dopamin agonisták vagy amantadin alkalmazása nyújthat segítséget a levodopa elindítási időpontjának kitolásában illetve a levodopa igény csökkentésében. Továbbá előrehaladott PK-ban szóba jöhet a rendelkezésre álló eszközös terápiák megfelelő feltételek teljesülése esetén történő alkalmazása is.

A MAO-B inhibitorok közül jelenleg hazánkban a szelegilin és razagilin van forgalomban. A szelegilin fejlesztése főként Knoll József és Magyar Kálmán hazánkban végzett farmakológiai kutatása révén valósult meg. A razagilint – Bernáth Gábor és munkatársai által eredetileg Szegeden szintetizált molekula kisebb módosítása után – az izraeli TECHNION-ban (Haifa) karakterizálta kísérletes farmakológiai módszerekkel Youdim és munkacsoportja. Bár direkt prospektív összehasonlító vizsgálat nem történt a két szer vonatkozásában, a metaanalízisek és retrospektív tanulmányok hasonló hatékonyságot mutattak (1). Ugyanakkor a két szer közül a razagilin valamelyest jobb mellékhatásprofilal rendelkezik. Korai, gyógyszeres kezelésben még nem részesülő PK-ban razagilinnel végzett két legismertebb tanulmány a TEMPO (Rasagiline Mesylate [TVP-1012] in **E**arly **M**onotherapy for **P**D **O**utpatients – razagilin mezilát [TVP-1012] PK-os járóbetegek korai monoterápiájaként; 2) és az ADAGIO (**A**ttenuation of **D**isease **P**rogression with **A**zilect **G**iven **O**nce-daily – a betegség progresszió-

jának mérséklése napi egyszer alkalmazott Azilect-tel; 3). A TEMPO tanulmány igazolta, hogy a razagilin szignifikáns mértékben képes csökkenteni az Egységes PK Pontozó Skálán (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS) elért pontszámot, míg az ADAGIO tanulmány felvetette a szer betegségmódosító hatásának lehetőségét, habár ez utóbbit a későbbi vizsgálatok egyértelműen megerősíteni nem tudták. A közepesen súlyos vagy előrehaladott, motoros fluktuációval jellemezhető PK-os betegeken végzett PRESTO (**P**arkinson's **R**asagiline: **E**fficacy and **S**afety on the **T**reatment of 'OFF' – razagilin PK-ban: hatékonyság és biztonságosság az OFF kezelésében; 4) és LARGO (**L**asting **E**ffect in **A**djunct **T**herapy with **R**asagiline **G**iven **O**nce **D**aily – napi egy alkalommal levodopa mellé alkalmazott razagilin kezelés tartós hatása; itt párhuzamos csoportként KOMT gátló entakapon kezelést is alkalmaztak; 5) tanulmányok elsődleges kimeneteli végpontként igazolták a napi OFF idő kezelés hatására bekövetkező szignifikáns mértékű csökkenését. A fentieknek megfelelően az európai útmutatások javasolják a razagilin alkalmazását mind korai, mind előrehaladott PK-ban, a súlyos diszkinéziával és pszichózissal társuló eseteket leszámítva (6). Ugyanakkor a szer idős betegek kezelésében való alkalmazhatóságára és annak feltételeire az irányelvek részleteiben nem térnek ki.

Mivel a PK-os betegek többsége az idős korosztályhoz tartozik, így az erre a korcsoportja jellemző faktorok nagymértékben megnehezítik az optimális gyógyszeres kezelés beállítását (7). A depresszió, szorongás, kóros fáradékonyság, alvászavarok, pszichózis és kognitív deficiitünetek gyakrabban fordulnak elő ebben a korosztályban. A megváltozó farmakokinetikai viszonyok is növelik gyógyszer-mellékhatások előfordulásának gyakoriságát és súlyosságát. Ez alapján a razagilin idős (≥ 70 év) PK-os betegekben való alkalmazhatóságának és annak feltételeinek megítélésében a fenti vizsgálatokból nyert adatok elemzése lehet segítségünkre.

A TEMPO és PRESTO vizsgálatok adataira épülő 2006-ban megjelent tanulmány (8) a razagilin idős korban való alkalmazásának biztonságosságát vizsgálta. Míg a razagilin monoterápiában nem fokozta az összes mellékhatás előfordulásának a gyakoriságát a placebohoz viszonyítva, levodopa mellett alkalmazva életkortól függetlenül megnövelte a mellékhatások előfordulásának gyakoriságát, különös tekintettel a diszkinéziára. Bár a kezelés nem befolyásolta a súlyos mértékű mellékhatások és a hallucináció megjelenését, azok gyakrabban fordultak elő idősebb betegeknél. A TEMPO tanulmányban szintén kezeléstől függetlenül gyakrabban fordult elő az időseknél az ortosztatikus hipotenzió, míg a PRESTO tanulmányban nem volt ilyen különbség. A PRESTO és LARGO tanulmányok 2012-ben megjelent *post hoc* analízise 93 razagilinnel és 123 placeboval kezelt legalább 70 éves beteg adatait

elemezte (9). Az elemzés alapján a razagilin hatékonynak bizonyult e vizsgált alpopulációban is, az életkor nem befolyásolta a szer hatákonyságát a tanulmányozott paraméterek vonatkozásában. Mellékhatások tekintetében az idősebb razagilinnel kezelt csoportban kissé gyakrabban fordult elő a hallucináció, depresszió, székrekedés, fájdalom, aluszékonyság és a testtömeg csökkenés a fiatalabb razagilinnel kezelt csoporthoz képest.

A fent ismertetett adatok alapján elmondható, hogy a razagilin hatékonyságát, tolerabilitását és biztonságosságát az életkor nem befolyásolja szignifikáns mértékben, így 70 év feletti PK-os betegeknek is jól alkalmazható, leszámítva a súlyos diszkinéziával és/vagy pszichózissal társuló eseteket. Ugyanakkor fontos kihangsúlyozni, hogy a *post hoc* analízis alapját képező PRESTO és LARGO vizsgálat esetén a kizárási kritériumok következtében nem szerepelhettek az OFF állapotban segítség nélkül ágyhoz vagy kerekesszékhez kötött, és/vagy szignifikáns mértékű kognitív zavarban szenvedő, és/vagy klinikailag jelentős pszichiátriai kórképpel rendelkező betegek, így a fenti adatok e betegcsoportokra nem, vagy csak fenntartással adaptálhatóak.

Irodalomjegyzék:

- (1) Peretz C, Segev H, Rozani V, et al. Comparison of selegiline and rasagiline therapies in Parkinson disease: A real-life study. *Clin Neuropharm* 2016;39:227-231.
- (2) Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002;59:1937-1943.
- (3) Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Eng J Med* 2009;361:1268-1278.
- (4) 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;62:241-248.
- (5) Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. 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;365:947-954.
- (6) Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on the therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013;20:5-15.

- (7) Chen JJ, Fernandez HH. Community and long-term care management of Parkinson's disease in the elderly: focus on monoamine oxidase type B inhibitors. *Drugs Aging* 2007;24:663-680.
- (8) Goetz CG, Schwid SR, Eberly SW, et al. Safety of rasagiline in elderly patients with Parkinson disease. *Neurology* 2006;66:1427-1429.
- (9) Tolosa E, Stern MB. Efficacy, safety and tolerability of rasagiline as adjunctive therapy in elderly patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2012;19:258-264.