

## **Final Report (Summary)**

December 2012

Revised: May 2019

**Einfluss von Rasagilin auf das Riechvermögen von Patienten  
mit idiopathischem Parkinson-Syndrom  
(Reversibility of olfactory loss in patients with idiopathic  
Parkinson's disease following treatment with Rasagiline)**

### **Olfaction**

**EudraCT-Nr:**  
2008-005085-30

**Prüfplancode des Sponsors:**  
TUD-Olfact-035

**Sponsor:**  
Technische Universität Dresden

**Studienleitung:**  
Prof. Dr. med. habil. Heinz Reichmann  
Klinik und Poliklinik für Neurologie  
des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus  
an der TU Dresden  
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

**Autor:**  
PD Dr. Antje Hähner,  
Klinik und Poliklinik für Hals-, Nase-, Ohrenheilkunde des  
Universitätsklinikums Carl Gustav Carus an der TU Dresden  
Fetscherstr. 74. 01307 Dresden  
Tel. 0351/4583835; Fax: 0351/4584326

## Inhaltsverzeichnis

<b>Studien-Synopse .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Allgemeine Studieninformationen .....</b>	<b>9</b>
Hintergrund, Rationale und Ziele der Studie.....	9
Verzeichnis der Prüffärzte und Prüffzentren.....	10
Behandlungsdauer, Applikation und Dosis der Studienintervention(en) .....	10
<b>2. Methoden.....</b>	<b>11</b>
Methodik der Randomisation .....	11
Schritte der Datenverarbeitung.....	11
Software .....	11
Variablendefinitionen.....	12
Primäre Endpunkte.....	12
Sekundäre Endpunkte.....	12
Statistische Auswertungsverfahren .....	12
Definition von Protokollabweichungen.....	13
<b>3. Patientenfluss.....</b>	<b>13</b>
Studienzeitraum.....	13
Screening und Patienteneinschluss.....	13
Randomisation.....	13
Verblindung / Entblindung.....	13
Abbrüche / Drop-outs / Protokollverletzer .....	14
Analysepopulationen/ auswertbare Patienten pro Population .....	14
CONSORT Flow Diagramm .....	15
<b>4. Basisdaten .....</b>	<b>16</b>
Soziodemographische und klinische Charakteristika.....	16
<b>5. Wirksamkeitsanalysen .....</b>	<b>16</b>
Primäre Analysen .....	16
Analysen sekundärer Endpunkte .....	16
Zusammenfassung .....	17
Unerwünschte Ereignisse .....	18
Tod: .....	18
Andere SAE: .....	18
<b>6. Diskussion .....</b>	<b>19</b>
Zusammenfassung und Interpretation .....	19
Verallgemeinerungsfähigkeit und Limitationen.....	19
Gesamtevidenz im Kontext der Literatur .....	19
<b>7. Unterschriften.....</b>	<b>21</b>

**ANHANG ..... 22**

**8. Verzeichnis der Abkürzungen..... 22**

**9. Literatur..... 23**

**Studien-Synopse**

<b>1. Name of Sponsor/Company</b>	Technische Universität Dresden
<b>2. Name of Finished Product</b>	Azilect® 1mg Tabletten, Teva Pharma GmbH, Kirchzarten (Zul.-Nr.: EU/1/04/304/005)
<b>3. Name of Active Substance</b>	Rasagilin
<b>4. Titel of Study</b>	Einfluss von Rasagilin auf das Riechvermögen von Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom Prüfplan Version 1.3 vom 18.03.2011 <u>Amendments:</u> - vom 24. November 2009, erste Prüfplanänderung - vom 16. Juni 2011, zweite Prüfplanänderung
<b>4.1 Short name of the study</b>	Olfaction
<b>5. Investigators</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prof. Dr. med. habil. Heinz Reichmann</li> <li>• Prof. Dr. med. habil. Thomas Hummel</li> <li>• PD Dr. med. Antje Hähner</li> <li>• Dr. med. Lisa Klingelhöfer</li> <li>• Dr. med. Schneider</li> <li>• Dr. med. Martin Wolz</li> </ul>
<b>6. Study center</b>	Universitätsklinikums Carl Gustav Carus an der TU Dresden
<b>7. Publications (reference)</b>	Haehner A, Hummel T, Wolz M, Klingelhöfer L, Fauser M, Storch A, Reichmann H (2013): <i>Effects of rasagiline on olfactory function in patients with Parkinson's disease.</i> Mov Disord 28(14):2023-7
<b>8. Studied period</b>	Mai 2009 bis November 2011  <u>Studienunterbrechungen</u> Rekrutierungsstopp vom 03.07.2010 bis 23.08.2010 (Verlängerung der Haltbarkeit der Prüfmedikation)  <u>vorzeitige Studienbeendigung / Studienabbrüche</u> Die Rekrutierung wurde am 01.08.2011, nach dem 34. Patienten beendet, da die Rekrutierung trotz der Amendments schwierig blieb und das Haltbarkeitsende der Prüfmedikation erreicht war.

<b>9. Phase of development</b>	III
<b>10. Objectives</b>	<p><u>Primäres Ziel:</u></p> <p>In der geplanten Untersuchung soll die Frage beantwortet werden, ob und in welchem Maß Rasagilin die olfaktorische Funktion bei IPS-Patienten verbessern kann. Änderung des SDI-Wertes.</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Befindlichkeits-Skalenwert, PDQ 39-Skalenwert</li> <li>• retronasaler Testwert,</li> <li>• Latenz und Amplitude der olfaktorisch evozierten Potentiale</li> </ul>
<b>11. Study design</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• doppelblind,</li> <li>• randomisiert,</li> <li>• placebo-kontrolliert,</li> <li>• monozentrisch</li> </ul>
<b>12. Methodology</b>	Verabreichung von Azilect® bzw. Azilect®-Placebo als Bulkware der Firma TEVA Pharma GmbH über 120 Tage.
<b>13. Number of patients</b>	<p><u>Geplant</u> Ursprünglich 60, nach dem Amendment 2(16.06.2011) 42</p> <p><u>Analysiert</u> 34</p>
<b>14.1 Criteria for inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS), Stadium H &amp; Y <math>\leq</math> III</li> <li>• Männliche und weibliche Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren</li> <li>• Hyp- bzw. funktionelle Anosmie (SDI&lt;30)</li> <li>• Schriftliche Einwilligung der Patienten nach erfolgter Aufklärung</li> </ul>
<b>14.2 Criteria for exclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem eingesetzten Medikament oder dessen Inhaltsstoffen oder gegenüber Medikamenten mit ähnlicher chemischer Struktur,</li> <li>• laufende oder innerhalb der letzten zwei Wochen beendete Behandlung mit anderen Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmern,</li> <li>• laufende oder innerhalb der letzten zwei Wochen beendete Behandlung mit Pethidin,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• laufende oder innerhalb der letzten fünf Wochen beendete Behandlung mit Fluoxetin oder Fluvoxamin,</li><li>• Anwendung von Dextromethorphan oder Sympathomimetika, die in schleimhautabschwellenden Medikamenten enthalten sind,</li><li>• Raucher,</li><li>• Anwendung von Medikamenten, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten</li><li>• Ephedrin oder Pseudoephedrin</li><li>• Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer<ul style="list-style-type: none"><li>▪ tri- bzw. tetrazyklische Antidepressiva</li><li>▪ Ciprofloxacin</li><li>▪ Entacapon,</li></ul></li><li>• schwere Leberinsuffizienz,</li><li>• kongenitale Geruchsstörung,</li><li>• wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen (z.B. Asthma, schweres Schädelhirntrauma, Niereninsuffizienz), die mit Störungen der Riechfunktion einhergehen können),</li><li>• akute oder chronische Entzündungen der Nase und Nasennebenhöhlen; relevante Vor- bzw. Begleiterkrankungen im HNO-Bereich,</li><li>• Teilnahme des Patienten an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Einschluss,</li><li>• Sucht- oder sonstige Erkrankungen, die es der oder dem Betreffenden nicht erlauben, Wesen und Tragweite sowie mögliche Folgen der klinischen Prüfung abzuschätzen,</li><li>• Schwangere oder stillende Frauen,</li><li>• Frauen im gebärfähigen Alter, außer Frauen, die die folgenden Kriterien erfüllen:<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Postmenopausal (12 Monate natürliche Amenorrhoe oder 6 Monate Amenorrhoe mit Serum FSH &gt; 40 mIU/ml)</li><li>▪ Postoperativ (6 Wochen nach beidseitiger Ovariectomie mit oder ohne Hysterektomie)</li><li>▪ Regelmäßige und korrekte Anwendung einer Verhütungsmethode mit Fehlerquote &lt; 1 % pro Jahr (z. B. Implantate, Depotspritzen, orale Kontrazeptiva, Intrauterinpessar– IUP).</li></ul></li></ul>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dabei ist zu berücksichtigen, dass die kombinierte orale Kontrazeption – im Gegensatz zu reinen Progesteronpräparaten – eine Versagerquote von &lt; 1 % hat. Hormonspiralen sind mit einem Pearl Index &lt; 1 % sicherer als Kupferspiralen.</li> <li>▪ Sexuelle Enthaltbarkeit</li> <li>▪ Vasektomie des Partners</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzeichen darauf, dass die Patientin/der Patient den Prüfplan voraussichtlich nicht einhalten wird (z. B. mangelnde Kooperationsbereitschaft),</li> <li>• Zweifel an der Geschäftsfähigkeit des Patienten</li> <li>• Demenz,</li> <li>• begleitende psychiatrische Erkrankung.</li> </ul>
<b>15. Test product</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azilect, verblindet (Rasagilin mesilat 1,56mg entspricht Rasagilin 1mg)</li> <li>• Dosis: 1mg / Tag</li> <li>• Art der Verabreichung: oral</li> <li>• Batch-Nummer: 042009</li> </ul>
<b>16. Duration of treatment</b>	<p><u>Patientenbezogen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Behandlungsdauer: 120 Tage</li> </ul> <p><u>Prüfungsbezogen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rekrutierungszeit: 2 Jahre</li> <li>▪ Beginn (FPFV): 19.05.2009</li> <li>▪ Ende (LPLV): 28.11.2011</li> </ul> <p><u>Studienabbruch</u></p> <p>K07 auf eigenen Wunsch vor &gt;50% der Studienzeit</p>
<b>17. Reference therapy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo zu Rasagilin mesilat Tabletten</li> <li>• Dosis: 1 Tablette / Tag</li> <li>• Art der Verabreichung: oral</li> <li>• Batch-Nummer: 042009</li> </ul>
<b>18. Criteria for evaluation:</b>	<p><u>Primäre Zielgröße</u></p> <p>Änderung des SDI-Wert (Ergebnis der olfaktorischen Funktionstestung mittels Sniffin' Sticks) um mindestens 6 Punkte nach 120 Tagen</p> <p><u>Sekundäre Zielgrößen</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Befindlichkeits-Skalenwert, PDQ 39-Skalenwert,</li> <li>• retronasaler Testwert,</li> <li>• Latenz und Amplitude der olfaktorisch evozierten Potentiale</li> </ul>
<b>19. Statistical methods</b>	<p>Die Auswertung geschieht hinsichtlich der primären Zielgröße (der sog. SDI-Wert-Änderung) mit Hilfe eines t-Tests für unverbundene Stichproben.</p> <p>Daneben kommen varianzanalytische Methoden zum Einsatz (ANOVA für Messwiederholungen, "allgemeines lineares Modell") mit den "Inner-Subject" Faktoren "Messwiederholung" und "Duftstoff" und "Ableitort".</p>
<b>20. Summary</b>	<p>Bei der Analyse des primären Endpunktes wurde das Zielkriterium, eine Änderung des SDI-Wertes um mindestens 5,5 Punkte als Kriterium für klinische Relevanz, nicht erreicht.</p> <p>Hinsichtlich der statistischen Signifikanz der SDI-Wertänderung ergab sich innerhalb der Rasagilingruppe eine signifikante Veränderung, während zwischen den einzelnen Gruppen das Signifikanzniveau verfehlt wurde.</p> <p>Die Analysen der sekundären Endpunkte ergaben keine klinische Relevanz und statistisch signifikanten Änderungen.</p>
<b>21. Conclusions</b>	<p>Für eine klinische Anwendbarkeit sind die Ergebnisse bei fehlender klinischer Relevanz und statistischer Signifikanz nicht ausreichend, zeigen jedoch eine Tendenz der Wirksamkeit auf.</p>
<b>22. Date of report</b>	22.11.2012

## 1. Allgemeine Studieninformationen

### Hintergrund, Rationale und Ziele der Studie

Das vorliegende Dokument beschreibt das Vorgehen und die Ergebnisse bei der statistischen Auswertung der Olfaction-Studie ("Zum klinischen Wirksamkeitsnachweis des Einflusses von Rasagilin auf das Riechvermögen von Patienten mit idiopathischem Parkinson- Syndrom"). Alle Analysen basieren auf den in den Statistik-Kapiteln des Prüfplanes fixierten Festlegungen. Als Referenzdokumente dienen

- der Prüfplan vom [18.03.2011, Version 1.3],
- der CRF vom [26.11.2008; Version 1.1],
- der Statistische Analyseplan vom [22.11.2008, Version 1.1].

In dem Projekt sollte die Frage beantwortet werden, inwieweit eine Behandlung mit Rasagilin zu einer Verbesserung der olfaktorischen Funktion bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom führt.

In zahlreichen Studien konnte die Abnahme der Riechfunktion bei dieser Patientengruppe belegt werden, wobei das olfaktorische Defizit regelhaft vor Auftreten der motorischen Symptome auftritt und damit als Frühsymptom der Erkrankung anzusehen ist.

Nachweise über den Einfluss einer medikamentösen Therapie auf die olfaktorische Funktion wurden bisher nicht erbracht. Zahlreiche Studien wiesen auf den fehlenden Zusammenhang zwischen dopaminerger Medikation und olfaktorischer Dysfunktion hin. Daneben existieren anekdotische Beobachtungen über einen positiven Einfluss von Rasagilin auf die olfaktorische Funktion von IPS-Patienten. Würde sich das neuroprotektive Potential dieses Wirkstoffes auch im olfaktorischen System niederschlagen, wäre ein sinnvoller Einsatz bereits in prämotorischen Stadien denkbar. Dort wird in naher Zukunft der wesentliche Ansatzpunkt potentiell neuroprotektiver Therapiestrategien liegen, welche idealerweise in der Lage sein sollten, den fortschreitenden Verlauf einer neurodegenerativen Erkrankung hinauszuzögern bzw. möglichst den Ausbruch gänzlich zu verhindern.

In Anbetracht der schwerwiegenden Auswirkungen einer Geruchsstörung wäre der unmittelbare Nutzen einer diesbezüglichen Besserung sowohl in der Erhöhung der Lebensqualität als auch in entscheidenden Veränderungen des Essverhaltens dieser Patientengruppe zu sehen.

Riechstörungen können erhebliche Beeinträchtigungen der Lebensqualität und des

Ernährungszustandes älterer Menschen mit sich bringen. Neben dem sozialen Rückzug sind Fehlernährung und konsekutiver Gewichtsverlust eine Folge olfaktorischer Dysfunktion bei Älteren.

### **Verzeichnis der Prüfarzte und Prüfzentren**

#### **Prüfzentrum:**

Klinik und Poliklinik für Neurologie und Klinik und Poliklinik für HNO-Erkrankungen  
Interdisziplinäres Zentrum "Riechen und Schmecken"  
des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus an der  
TU Dresden Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

#### **Prüfarzte:**

Prof. Dr. med. habil. Heinz Reichmann  
Prof. Dr. med. habil. Thomas Hummel  
PD Dr. med. Antje Hähner  
Dr. med. Lisa Klingelhöfer  
Dr. med. Schneider  
Dr. med. Martin Wolz

### **Behandlungsdauer, Applikation und Dosis der Studienintervention(en)**

#### **Rasagilin (Azilect®) vs. Placebo**

Dosis	1mg / Tag
Applikationsform:	oral
Frequenz:	1x täglich
Dauer der Therapie:	120 Tage

## **2. Methoden**

### **Methodik der Randomisation**

Die Prüfmedikation wurde gemäß einer Randomisierungsliste mit 2 Strata, welche durch das KKS Dresden erstellt wurden, von der Klinik-Apotheke konfektioniert.

### **Schritte der Datenverarbeitung**

Alle im Rahmen der Prüfung erhobenen Daten in Papierform wurden korrekt und vollständig in die speziell für diese Prüfung erstellte Datenbank eingetragen. Korrekturen im eCRF (elektronic Case Report Form) durften nur von autorisierten Personen oder von der verantwortlichen Prüferin /dem verantwortlichen Prüfer vorgenommen werden und waren zu begründen. Korrekturen wurden so erfasst, dass die alte Eintragung weiterhin abgerufen werden konnte. Alle Daten und Korrekturen wurden mit Datum, Uhrzeit und der eintragenden Person automatisch protokolliert.

### **Software**

MACRO KKS Dresden

Statistiksoftware SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill, USA).

### **Bestimmung der primären Zielgröße**

Es erfolgt eine nicht seitengetrennte Untersuchung des orthonasalen Riechvermögens mithilfe der „Sniffin' Sticks“. Hier werden Duftstoffe in Filzstifte abgepackt und durch Abnehmen der Stiftkappe freigesetzt. Die Duftstoffapplikation erfolgt, indem die Stiftspitze vor die Nase gehalten wird. Diese Technik liefert reproduzierbare, klinisch brauchbare Werte und ermöglicht die Prüfung der Identifikation und der Diskrimination von Gerüchen sowie die Erfassung der Riechschwelle für Butanol. Nach abgeschlossener Messung wird ein Summenwert aus den Ergebnissen der drei Einzeltests gebildet (SDI-Wert), welcher die Einteilung in Norm-, Hyp- und Anosmie erlaubt. Für die Definition einer Hyposmie treffen folgende Einteilungen zu: schwere Hyposmie (16-20), mittelgradige Hyposmie (21-25), leichte Hyposmie (26-30) und Normosmie (>30).

### **Bestimmung der sekundären Zielgrößen**

Zur Untersuchung des **retronasalen Riechvermögens** wurden sog. Schmeckpulver (20 verschiedene pulverförmige Lebensmittel und Gewürze) in den Mund gegeben und vom Patienten anhand einer Liste mit 4 Begriffen identifiziert.

**Bei der Ableitung der olfaktorisch evozierten Potentiale** wurde zur Reizdarbietung ein computergesteuertes Olfaktometer verwendet (OM2S, Burghart, Wedel), das die intranasale Applikation von Gerüchen ohne gleichzeitige mechanische oder thermische Begleitreizung erlaubt.

### **Variablendefinitionen**

#### **Primäre Endpunkte**

Die primäre Zielgrösse ist die Änderung des **SDI-Werts** (das Ergebnis der olfaktorischen Prüfung mit den "Sniffin' Sticks"; Summenwert der Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstestung). Als Kriterium für eine klinisch signifikante Verbesserung der olfaktorischen Funktion auf individueller Ebene wird eine Zunahme des SDI-Wertes um mindestens 5,5 Punkte nach 120 Tagen Behandlung angenommen.

#### **Sekundäre Endpunkte**

Sekundäre Endpunkte sind die Änderung des **retronasalen Riechvermögens** und Änderungen von Latenz und Amplitude der **olfaktorisch evozierten Potentiale**. Zur Beurteilung der Änderung der **Befindlichkeit** wurde der Selbstbeobachtungsfragebogen nach Zerrsen verwendet, welcher krankheitsunspezifische Subkategorien beinhaltet.

#### **Statistische Auswertungsverfahren**

Die Auswertung geschieht hinsichtlich der primären Zielgröße (dem sog. SDI-Wert) mit Hilfe eines t-Tests für unverbundene Stichproben.

Daneben kommen varianzanalytische Methoden zum Einsatz (ANOVA für Messwiederholungen, "allgemeines lineares Modell" mit den "Inner-Subject" Faktoren "Messwiederholung" (4-stufig), und "Duftstoff" (2-stufig), "Reizseite" (2-stufig) oder "Ableiteort" (5-stufig). Das

Geschlecht und das Alter der Versuchsteilnehmer werden als "Zwischen-Subjekt" Faktor analysiert.

### **Definition von Protokollabweichungen**

mit Relevanz für die statistische Auswertung (major): keine  
ohne Relevanz für die statistische Auswertung (minor): Über- oder Unterschreitung der 120 Tage für Visit 3

## **3. Patientenfluss**

### **Studienzeitraum**

Mai 2009 bis November 2011

### **Screening und Patienteneinschluss**

Gescreente Patienten: 48  
Screening failures: 1 (MMSE außerhalb der Einschlusskriterien)  
Eingeschlossene Patienten: 34

### **Randomisation**

Randomisierte Patienten: 34

Es erfolgte eine stratifizierte Randomisation nach Therapiegruppen.

### **Verblindung / Entblindung**

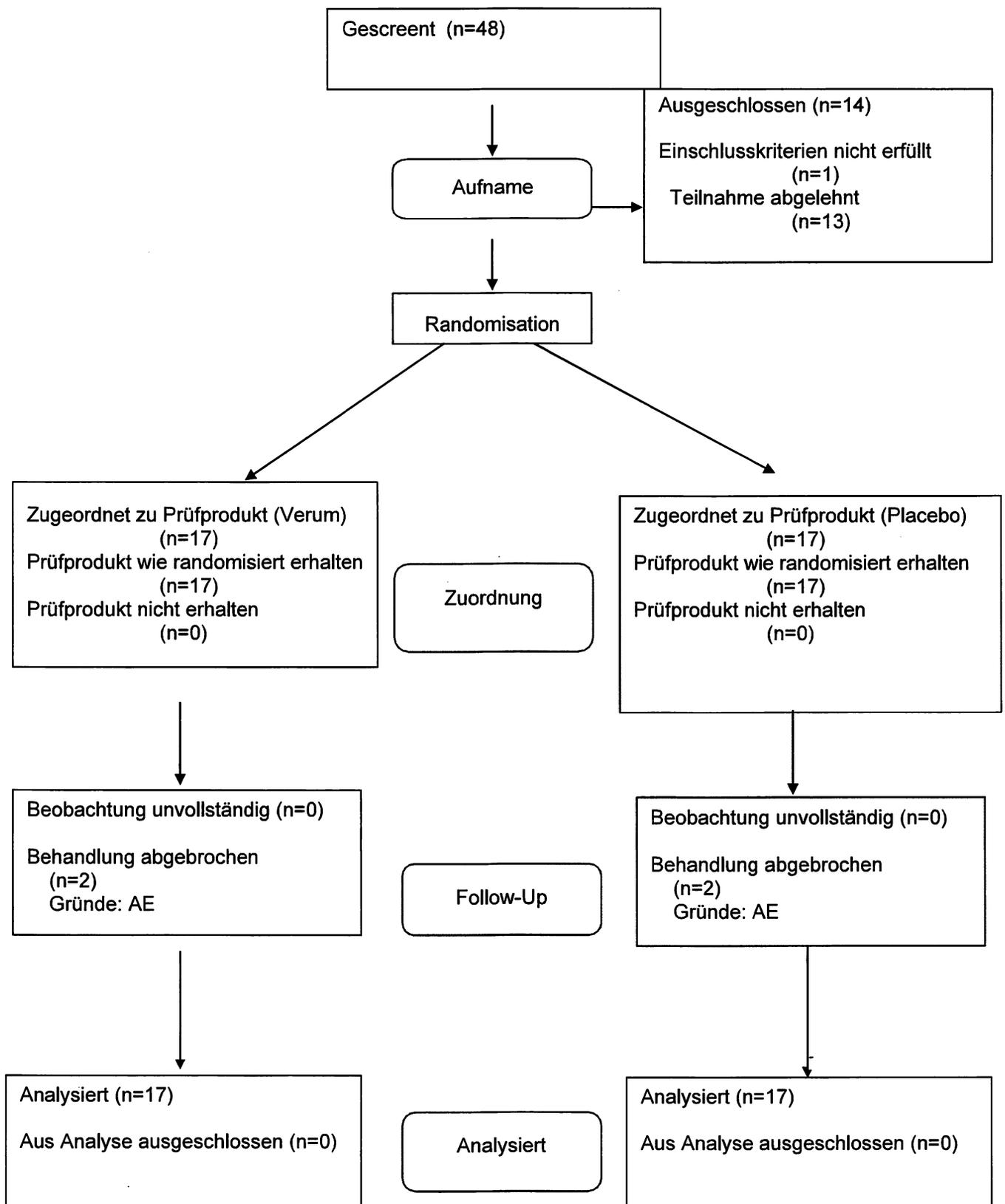
Die reguläre Entblindung fand erst statt, nachdem sämtliche Studiendaten erhoben worden sind, alle Rückfragen beantwortet wurden und die Datenbank geschlossen wurde. Ein zwischenzeitliches Öffnen der Notfallumschläge war nicht erfolgt.

**Abbrüche / Drop-outs / Protokollverletzer**

Der Patient K 07 schied auf eigenen Wunsch vorzeitig aus der klinischen Prüfung aus und unterzog sich der Abschlußvisite bereits vor > 50 % der vorgesehenen Prüfungszeit. Nach Entblindung durch das KKS konnte der Patient der Placebogruppe zugeordnet werden.

**Analysepopulationen/ auswertbare Patienten pro Population**

Damit beträgt die Anzahl auswertbarer Patienten in der Verumgruppe 17 und in der Placebogruppe 17 Patienten.

**CONSORT Flow Diagramm**

## 4. Basisdaten

### Soziodemographische und klinische Charakteristika

	Verum-Gruppe (n=17)	Placebo-Gruppe (n=17)
MW Alter (+/- SD), Jahre	62.4±7.6	55.8±9.2
Geschlecht (n)	6 ♀, 11 ♂	4 ♀, 13 ♂
Krankheitsdauer (+/- SD), Jahre	2.9±2.3	2.8±1.2
MW Hoehn & Yahr Stadium (range)	1.8 [1-2]	1.7 [1-3]
MW UPDRS	28.8±1.5	28.5±1.8
MW MMSE	28.8±1.5	28.5±1.8

## 5. Wirksamkeitsanalysen

### Primäre Analysen

#### *SDI-Testung*

Die Änderung des **SDI-Werts** betrug in der Verum-Gruppe 2,8±3,9 (MW±SD) und in der Placebo-Gruppe 0,8±3,5 (MW±SD) Punkte auf der SDI-Wertskala.

Beim Vergleich der SDI-Wert-Differenzen zwischen Baseline und nach 120 Tagen zwischen Placebo- und Verum-Gruppe schnitt die letztere Gruppe besser ab, erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau ( $t=-1,26$ ,  $p=0.22$ ).

### Analysen sekundärer Endpunkte

#### *Retronasale Testung*

Die Änderung der retronasalen Funktion betrug in der Verum-Gruppe 0,2±1,9 (MW±SD) und in der Placebo-Gruppe -1,5±3,0 (MW±SD) Punkte auf der Testskala. Beim Vergleich der retronasalen Funktion zwischen Baseline und nach 120 Tagen zwischen der Placebo- und der Verum-Gruppe zeigte letztere Gruppe ein besseres Abschneiden, verpasste jedoch das Signifikanzniveau ( $t=-1.9$ ,  $p=0.07$ ).

***SDI-Subtests Schwelle, Diskrimination und Identifikation***

Auch hinsichtlich der SDI-Subtests Geruchsdiskrimination ( $t=-0,96$ ,  $p=0,35$ ), Geruchsschwelle ( $t=-0,08$ ,  $p=0,94$ ) und Geruchsidentifikation ( $t=-1,35$ ,  $p=0,19$ ) ergaben sich keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen.

***Olfaktorisch evozierte Potentiale***

Insgesamt waren nur bei 11 Patienten olfaktorisch evozierte Potentiale nach Stimulation mit PEA und H<sub>2</sub>S nachweisbar. Eine entsprechende Änderung der Peak-zu-Peak-Amplituden und Base-zu-Peak-Amplituden zeigte keine klinische Relevanz. An der Ableitposition Cz betrug die Änderung der N1/P2 Peak-zu-Peak-Amplituden für die Verum-Gruppe  $-2,0\pm 3,4$  (MW $\pm$ SD) und für die Placebo-Gruppe  $10,8\pm 10,3$  (MW $\pm$ SD). In der 3-faktoriellen ANOVA zeigten sich keine signifikanten Effekte der Faktoren „Medikament“ (Placebo vs. Verum) ( $p = 0,78$ ), „Sitzung“ (Baseline vs. 120 Tage) ( $p = 0,54$ ) und „Stimulus“ (PEA vs. H<sub>2</sub>S) ( $p = 0,11$ ). Die Analyse zeigte keine signifikante Verbesserung der Peak-zu-Peak-Amplitude N1/P2 beim Vergleich der Verum- mit der Placebogruppe zwischen Baseline und nach 120 Tagen an allen Ableitpositionen. Ebenfalls war keine signifikante Verbesserung der Base-zu-Peak-Amplitude N1 zwischen beiden Gruppen zwischen Baseline und nach 120 Tagen nachzuweisen.

***Befindlichkeit***

Die Änderung der Befindlichkeit (Zerrsen-Befindlichkeitsskala) betrug in der Verum-Gruppe  $0,4\pm 3,1$  (MW $\pm$ SD) und in der Placebo-Gruppe  $2,4\pm 6,8$  (MW $\pm$ SD) Punkte auf der Testskala. Beim Vergleich der Befindlichkeitsskalendifferenz zwischen Baseline und nach 120 Tagen zeigte sich keine signifikante Differenz zwischen Placebo- und Verumgruppe ( $t=1,03$ ,  $p=0,31$ ).

***Zusammenfassung***

Bei der Analyse des primären Endpunktes wurde das Zielkriterium, eine Änderung des SDI-Wertes um mindestens 5,5 Punkte als Kriterium für klinische Signifikanz, nicht erreicht. Hinsichtlich der statistischen Signifikanz der SDI-Wertänderung ergab sich innerhalb der Rasagilingruppe eine signifikante Veränderung, während zwischen den einzelnen Gruppen das Signifikanzniveau verfehlt wurde.

**Unerwünschte Ereignisse**

	<i>Verum-Gruppe</i>	<i>Placebo-Gruppe</i>
Zunahme der Parkinson-Symptomatik	M54, K23, M58, M57	M53, K07, K12
Verschlechterung Allgemeinbefinden	M54	-
Magenschmerzen	K02	-
Übelkeit	K22	-
Gelenkschmerzen	-	K05
Schwindel	K09, K17, M58	-
Müdigkeit	-	K25
Obstipation	-	K19
Angst/Panik	K22	-
Herzrasen	K08	-

***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***

Tod: - -

Andere SAE:

K25:

Vorhofflattern mit anschließender  
Kardioversion  
(SAE- Meldung am 27.5.11)

## 6. Diskussion

### **Zusammenfassung und Interpretation**

In dieser randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie zeigte sich unter Rasagilintherapie eine Verbesserung der olfaktorischen Funktion bei IPS-Patienten. Das eigentliche Studienziel, eine klinisch signifikante Verbesserung der olfaktorischen Funktion mit einer Zunahme des SDI-Wertes um mindestens 5,5 Punkte nach 120 Tagen, wurde jedoch nicht erreicht. In der Verum-Gruppe wurde im Mittel eine Verbesserung um 2,8 Punkte beobachtet, in der Placebo-Gruppe um 0,8 Punkte, womit auch das statistische Signifikanzniveau zwischen den Gruppen verfehlt wurde. Als einer der Gründe dafür ist sicherlich die statistisch signifikante Alterdifferenz zwischen den Gruppen anzusehen ( $p=0,03$ ), welche mit einer Mittelwertsdifferenz von 6,6 Jahren einherging. Die deutlich ältere Verum-Gruppe hatte eine geringere Chance der Regeneration, welche mit zunehmendem Alter abnimmt. Die entsprechende Rekrutierung altersgleicher Patienten gestaltete sich schwierig, da viele Patienten die zeitintensive Studienteilnahme ablehnten und stattdessen das Präparat auf Rezept erhielten. Insgesamt läßt sich ein positiver Effekt von Rasagilin auf das Riechen erkennen, wobei jedoch eine klinisch und statistisch signifikante Änderung in der Verum- im Vergleich zur Placebogruppe nicht erreicht wurde.

### **Verallgemeinerungsfähigkeit und Limitationen**

Die Ergebnisse müssen dahingehend kritisch interpretiert werden, dass beim Vergleich der SDI-Differenzen (Baseline–120 Tage) zwischen den beiden Gruppen (Rasagiline vs. Placebo) zwar eine Tendenz hinsichtlich einer Verbesserung der olfaktorischen Funktion in der Rasagilin-Gruppe erkennbar ist, aber das Signifikanzniveau nicht erreicht wird. Für eine klinische Anwendbarkeit sind die Ergebnisse nicht ausreichend, zeigen jedoch eine Tendenz der Wirksamkeit auf.

### **Gesamtevidenz im Kontext der Literatur**

Unsere Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen einer kürzlich veröffentlichten Studie an 17 IPS-Patienten überein,<sup>1</sup> wobei ebenfalls eine Verbesserung der Riechleistung unter Rasagilin beobachtet werden konnte. Dies könnte dahingehend interpretiert werden, dass eine Verbesserung bzw. Stabilisierung der olfaktorischen Fähigkeiten eine zusätzlich zu seinem

symptomatischen Effekt beschriebene potentiell krankheitsmodifizierende Wirkung von Rasagilin reflektiert. Es ist unumstritten, dass der Riechsinn einen sehr sensitiven Indikator pathologischer Veränderungen darstellt und die Fähigkeit besitzt, sich zu verändern und zu erholen. Eine derartige Plastizität konnte bisher sowohl bei Tieren<sup>2-4</sup> als auch beim Menschen<sup>5</sup> beobachtet werden.

## 7. Unterschriften

Für die Richtigkeit: \_\_\_\_\_

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the end.

(Unterschrift)

## ANHANG

### 8. Verzeichnis der Abkürzungen

ANOVA	Varianzanalyse
C3	zentral parasagittal links
C4	zentral parasagittal rechts
Cz	zentral (Vertexregion)
F-Wert	Quotient aus zwei Varianzschätzungen: der Schätzung der Varianz zwischen den unterschiedenen Gruppen und der Schätzung der Varianz innerhalb der Gruppen
Fz	frontozentral
H <sub>2</sub> S	Schwefelwasserstoff
N1	erster negativer Peak des evozierten Potentials
P2	zweiter positiver Peak des evozierten Potentials
p-Wert	Signifikanzwert
PEA	Phenylethylalkohol
Pz	zentroparietal
SDI	Summenwert der Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstestung (Maß der olfaktorischen Funktion)

## 9. Literatur

1. Alvarez MV, Grogan PM. Hyposmia in Parkinson's disease. *Psychiatry and Clinical neurosciences* 2012;66:370)
2. Wang H-W, Wysocki CJ, Gold GH. Induction of olfactory receptor sensitivity in mice. *Science* 1993;260:998–1000.
3. Youngentob SL, Kent PF. Enhancement of odorant-induced mucosal activity patterns in rats trained on an odorant identification task. *Brain Res.* 1995;23;670(1):82-8.
4. Czarnecki LA, Moberly AH, Turkel DJ, et al. Functional rehabilitation of cadmium- induced neurotoxicity despite persistent peripheral pathophysiology in the olfactory system. *Toxicological sciences.* 2012 (in press
5. Wang L, Chen L, Jacob T. Evidence for peripheral plasticity in human odour re- sponse. *J Physiol* 2004;554:236–244.