

Therapie des Morbus Parkinson

Die Pipeline ist gut gefüllt

Das idiopathische Parkinson-Syndrom gilt als eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen. Rund 220 000 Parkinson-Patienten gibt es derzeit in Deutschland. Die Therapie basiert auf der symptomatischen Behandlung mit dopaminerg wirkenden Medikamenten (Tabletten, Pflaster oder Pumpen) oder mit der tiefen Hirnstimulation. Neue Medikamente sollen nicht nur den Dopaminmangel ausgleichen, sondern auch dem gefürchteten Sterben der Nervenzellen ein Ende machen.

Den Durchbruch für die symptomatische Parkinson-Therapie lieferten die Erkenntnisse des striatalen Dopaminmangels bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (iPD) (3). Die dopaminerge Therapie mittels L-Dopa – immer in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer und/oder Dopaminagonisten – war über Jahrzehnte die Basis der medikamentösen iPD-Therapie. Die tiefe Hirnstimulation (THS) etablierte sich seit Anfang der 1990er-Jahre als effektives Therapieverfahren bei ausgewählten iPD-Patienten. Allerdings sind alle zugelassenen Therapien rein symptomatisch. Sämtliche Versuche, die Progression des iPD zu verzögern («Neuroprotektion»), sind bisher leider nicht gelungen.

Dopaminerge Therapie

Die Substitution des striatalen Dopamindefizits bildet weiter den Grundpfeiler der iPD-Therapie. Die dopaminergen Therapiestrategien zielen darauf ab, Zeiten schlechter Beweglichkeit (Off-Phasen) zu reduzieren und Zeiten guter Beweglichkeit (On-Phasen) zu ermöglichen. Gerade in mittleren oder fortgeschrittenen Stadien soll dies durch eine verlängerte Wirkung der Präparate oder eine kontinuierliche Gabe funktionieren. Die längere Wirkdauer einer L-Dopa-Gabe kann unter anderem durch die Blockade von L-Dopa-abbau-

Von Prof. Dr. med. Stephan Klebe

enden Enzymen gelingen. Dabei werden Inhibitoren der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) (Tolcapon, Entacapon) oder der Monoaminoxidase B (MAO-B) (Selegilin, Rasagilin) verwendet. Mit Opicapon (Ongentys®) gibt es seit Mitte 2016 einen neuen COMT-Hemmer, der abends eingenommen eine 24-stündige Wirkung hat und eine dem Entacapon vergleichbare Reduktion der Off-Zeiten erzielt. 2015 wurde Safinamid (Xadago®) zugelassen (4). Sein duales Wirkprinzip kombiniert eine reversible MAO-B-hemmende Eigenschaft mit der Reduktion der glutamergen Überaktivität – das Ganze über eine Blockade von spannungsabhängigen Natriumkanälen. Safinamid ist allerdings nicht als Monotherapie, sondern nur in Kombination mit L-Dopa bei iPD-Patienten mit motorischen Fluktuationen zugelassen.

Kontinuierliche dopaminerge Therapie

Bei der kontinuierlichen Gabe sind retardierte Dopaminagonisten in oraler Form oder eine transdermale Applikation über 24 Stunden verfügbar. Zudem gibt es Medikamentenpumpen, die meist über den Tag subkutan (Apomorphin) oder nach gastroscopischer Anlage einer «JET-PEG» (DuoDopa®) das jeweilige Präparat kontinuierlich applizieren. In der Entwicklung befinden sich neue Applikationen von L-Dopa-Präparaten wie transdermales L-Dopa (NDo612), inhalatives L-Dopa (CVT-301) oder neue L-Dopa-Formulierungen (AP09004; IPXo66). Die sogenannte Accordion Pill® (AP09004) kombiniert durch eine neue Galenik eine rasche und nach Auffalten des «Akkordeons» lang anhaltende Aufnahme von L-Dopa (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00918177). Seit 2015 ist IPXo66 in den USA (Rytary®) und Europa (Numient®) zugelassen. Dabei wird schnell lösliches und lang wirksames L-Dopa in einer Kapsel in einem Verhältnis von 1:4 kombiniert, womit

man einen stabileren L-Dopa-Spiegel aufrechterhält. Im Vergleich zu Standard-L-Dopa/Decarboxylasehemmer und L-Dopa/Decarboxylasehemmer/Entacapon zeigte IPXo66 eine Reduktion der Off-Zeit und eine Zunahme der On-Phasen (5). Über die zeitnahe Zulassung in Deutschland kann noch keine Aussage getroffen werden.

Tiefe Hirnstimulation

Die THS bei iPD ist ein etabliertes funktionell-stereotaktisches Verfahren. Die drei Zielgebiete bei iPD sind der Nucleus subthalamicus (STN), der Globus pallidus internus (GPi) und der ventrale intermediolaterale Kern des Thalamus (Vim). Die THS wurde zur Behandlung der motorischen Symptome, vor allem nach motorischen Komplikationen (STN, GPi), oder für einen therapieresistenten Tremor (Vim) entwickelt. Den Behandlungserfolg und die bessere Lebensqualität durch die THS bei gut ausgewählten Patienten verschiedener Altersgruppen zeigten vielfach grosse Studien (1, 2). Weltweit sind heute etwa über 150 000 iPD-Patienten implantiert – mit zurzeit mehr als 10 000 THS-Eingriffen pro Jahr (6). Im Fokus stehen technische Neuerungen (längere Elektroden, segmentierte Elektrodenkontakte zur besseren Steuerung des applizierten elektrischen Feldes, wieder aufladbare Stimulatoren) und verbesserte Bildgebungsverfahren zur Zielpunktlokalisierung.

Neue Medikamente

Bei neuen medikamentösen Ansätzen der symptomatischen Therapie für motorische und/oder nicht motorische Parkinson-Symptome werden Präparate ohne direkte dopaminerge Wirkung genutzt. Istradefyllin als Adenosin-2A-Rezeptor-Antagonist gegen «Wearing off» oder Dyskinesien ist seit 2013 zusätzlich zu L-Dopa in Japan zugelassen (Nourias®). Allerdings stehen die endgültigen Ergebnisse weltweiter Phase-III-Studien noch aus oder haben bisher keine überzeugenden Ergebnisse geliefert. Der Noradrenalin-Precursor

Droxidopa (L-Threo-Dops) ist aufgrund von positiven Studienresultaten bei neurogener orthostatischer Hypotonie bei iPD-Patienten seit 2014 in den USA zugelassen (Northera®). Ob und wann eine Zulassung in Europa erfolgt, lässt sich noch nicht sagen. Die Ergebnisse einer Phase-III-Studie, die sich mit dem für Narkolepsie zugelassenen Histamin-Rezeptor-Antagonisten Pitolisant (Wakix®) hinsichtlich seiner Wirkung auf die exzessive Tagesschläfrigkeit bei iPD befasst, sind noch nicht veröffentlicht.

Krankheitsmodifizierende Behandlungen

Die bisherigen Ansätze potenzieller krankheitsmodifizierender Therapien konnten die Hoffnungen nicht erfüllen. Viel diskutiert wurde unter anderem die Wirksamkeit des selektiven irreversiblen MAO-B-Hemmers Rasagilin aus der ADAGIO-Studie (7). Diese hatte 2009 einen grossen Einfluss auf die Behandlung, insbesondere von Patienten mit iPD in frühen Erkrankungsstadien. Die Ergebnisse des Follow-ups waren ernüchternd (8): Man kann nicht von einem sicheren krankheitsmodifizierenden Effekt unter Rasagilin über einen längeren Zeitraum ausgehen. Neuere Studien befassen sich mit Koffein, Nikotin, Isradipin und immuntherapeutischen Ansätzen. So beschreiben viele epidemiologische Studien eine neuroprotektive Wirkung von Koffein und Nikotin auf iPD (9). Derzeit befassen sich Phase-III-Studien mit Koffein und Nikotin und einem möglichen Effekt auf den Krankheitsverlauf (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01738178; clinicaltrialsregister.eu: 2010-020299-42). Isradipin ist ein für arteriellen Hypertonus zugelassener Kalziumantagonist vom Dihydropyridin-Typ (DHP) und hat bei In-vitro- sowie In-vivo-Studien bei iPD einen neuroprotektiven Effekt gezeigt. Weitere epidemiologische Studien bewiesen ein reduziertes Risiko für einen iPD bei Einnahme von DHP. Eine Phase-III-Studie mit Isradipin ist derzeit geplant (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02168842) (10). Ob die neuen Ergebnisse zu einem mögli-

chen neuroprotektiven Effekt von β 2-Mimetika in Studien einfließen, ist noch nicht bekannt (11).

Impfung gegen Parkinson?

Da Alpha-Synuclein bei der Ätiologie und der Ausbreitung des iPD im Nervensystem eine entscheidende Rolle zu spielen scheint, ist es naheliegend, aktive oder passive immuntherapeutische Strategien bei iPD einzusetzen. Erste Arbeiten applizierten dabei immunogene Peptide subkutan, die das C-terminale Ende von Alpha-Synuclein imitieren. Die Patienten entwickeln dabei Antikörper, die auch im Liquor zu finden sind (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02216188; AFFITOPE® PD01A). Eine andere Peptidgruppe testet zurzeit eine Phase-I-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02267434; AFFITOPE® PD03A). Bei den passiven Immuntherapien verabreicht man monogene Antikörper gegen Alpha-Synuclein intravenös (12). Dabei zeigte sich bei Gesunden eine Reduktion des Alpha-Synucleins im Serum (12). Eine daraufhin initiierte Phase-II-Studie mit 60 iPD-Patienten befindet sich derzeit in der Auswertung (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02157714; PRX002).

Insgesamt zeigen sich vielversprechende Entwicklungen für die symptomatische und krankheitsmodifizierende Parkinson-Behandlung, in die neue Techniken und Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung einfließen. Künftig muss geklärt werden (1), wie die rezenten Ergebnisse zur extrazerebralen Manifestation des iPD (gastrointestinal, Haut) mit eingebracht werden können (2, 13, 14), wann der optimale Zeitpunkt einer krankheitsmodifizierenden Behandlung ist und nicht zuletzt (3), wie eine krankheitsmodifizierende Wirkung zu messen ist. **X**

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Stephan Klebe
Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Essen
D-45147 Essen

Interessenkonflikte: Der Autor hat keine deklariert.

Dieser Artikel erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt», 2018; 40 (8); 40–42. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.

Literatur:

1. Deuschl G, Schupbach M, Knudsen K, Pinski MO, Cornu P, Rau J et al.: Stimulation of the subthalamic nucleus at an earlier disease stage of Parkinson's disease: concept and standards of the EARLYSTIM-study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19 (1): 56–61.
2. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K et al.: A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355(9): 896–908.
3. Ehringer H, Hornykiewicz O: Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system. *Klin Wochenschr* 1960; 38: 1236–1239.
4. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt M, Chirilineau D et al.: Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord* 2014; 29 (2): 229–237.
5. Hauser RA, Hsu A, Kell S, Espay AJ, Sethi K, Stacy M et al.: Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. *Lancet Neurol* 2013; 12 (4): 346–356.
6. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, Poewe W, Lang AE, Weintraub D et al.: Past, present and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord* 2017; 32 (9): 1264–1310.
7. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A et al.: A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361 (13): 1268–1278.
8. Rascol O, Hauser RA, Stocchi F, Fitzer-Attas CJ, Sidi Y, Ablor V et al.: Long-term effects of rasagiline and the natural history of treated Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016; 31 (10): 1489–1496.
9. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ et al.: Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2012; 72 (6): 893–901.
10. Biglan KM, Oakes D, Lang AE, Hauser RA, Hodgeman K, Greco B et al.: A novel design of a Phase III trial of isradipine in early Parkinson disease (STEADY-PD III). *Ann Clin Transl Neurol* 2017; 4 (6): 360–268.
11. Mittal S, Bjornevik K, Im DS, Flierl A, Dong X, Locascio JJ et al.: beta2-Adrenoreceptor is a regulator of the alpha-synuclein gene driving risk of Parkinson's disease. *Science* 2017; 357 (6354): 891–898.
12. Schenk DB, Koller M, Ness DK, Griffith SG, Grundman M, Zago W et al.: First-in-human assessment of PRX002, an anti-alpha-synuclein monoclonal antibody, in healthy volunteers. *Mov Disord* 2017; 32 (2): 211–218.
13. Doppler K, Ebert S, Uceyler N, Trenkwalder C, Ebentheuer J, Volkmann J et al.: Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: a window into brain pathology. *Acta Neuropathol.* 2014; 128 (1): 99–109.
14. Stokholm MG, Danielsen EH, Hamilton-Dutoit SJ, Borghammer P: Pathological alpha-synuclein in gastrointestinal tissues from prodromal Parkinson disease patients. *Ann Neurol* 2016; 79 (6): 940–949.