

7. Deutscher Parkinson-Kongress in Kiel: Umdenken in der Parkinson-Therapie

»Am Tremor ist noch keiner gestorben«

Im Umgang mit Morbus Parkinson deutet sich ein Paradigmenwechsel an: Standen bislang die motorischen Kardinalsymptome im Mittelpunkt der Behandlung, so rücken zunehmend die in der Vergangenheit weniger beachteten nicht motorischen Symptome der Erkrankung wie Depressionen, Blasenstörungen oder Schlafstörungen in den therapeutischen Fokus. Darauf wiesen Experten im Rahmen des 7. Deutschen Parkinson-Kongresses in Kiel hin. Diskutiert wurde anlässlich der Tagung vom 10.–12. März auch, welchen Nutzen eine frühe Therapie mit Antiparkinsonmitteln hat und welche neuen Studienergebnisse die Parkinson-Forschung in der letzten Zeit bereichert haben.



Nach der Alzheimer-Demenz ist Morbus Parkinson die häufigste neurodegenerative Erkrankung. Schätzungsweise 250.000 Menschen sind allein in Deutschland von ihr betroffen. Zu den Kardinalsymptomen der Krankheit zählt die Bradykinese, die durch mindestens eine weitere motorische Störung wie Rigor, Tremor oder posturale Instabilität ergänzt werden muss. Auf diese Symptome konzentrierten sich bislang auch Behandlungsansätze wie Medikamente und die Tiefe Hirnstimulation (THS). Professor Günther Deuschl, Kiel, zufolge zeichnet sich in den letzten Jahren jedoch zunehmend ein Paradigmenwechsel ab: Auch nicht motorische Parkinson-Symptome fänden nun therapeutische Beachtung. Im Rahmen des diesjährigen Parkinson-Kongresses lud er zu einer Diskussion über die Gewichtung der verschiedenen Symptome der Erkrankung ein.

Nicht motorische Symptome haben Auswirkungen auf Mortalität

Motorische Defizite seien nach wie vor entscheidend für die Progression der Behinderung, fand Professor Claudia Trenkwalder. Sie beeinträchtigten insbesondere jüngere Patienten stark und wirkten sich negativ auf Beruf und Freizeit der Patienten aus.

Professor Wolfgang Jost, Wiesbaden, hielt dagegen: Seines Erachtens verdienten die nicht motorischen Symptome größere Beachtung als ihnen derzeit zuteil wird. Vielen seiner Patienten setzten z. B. Obstipation oder nächtliche Blasenstörungen – gerade in OFF-Phasen – schwer zu. Auch autonome und psychiatrische Störungen, die bei Diagnose und Therapie bis heute noch im Hintergrund stehen, sollten stärker berücksichtigt werden, forderte Jost. Sie seien eben-

so häufig wie der Tremor und hätten gravierenden Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen. »Am Tremor ist noch keiner gestorben«, erklärte der Neurologe. Nicht motorische Symptome wie Depressionen oder kardiovaskuläre Störungen dagegen hätten mitunter großen Einfluss auf die Mortalität.

Therapiestart – früher oder später?

Auch die Frage, ob eine medikamentöse Therapie bereits bei Diagnosestellung oder erst bei starken Beschwerden indiziert sei, stand in Kiel zur Debatte. Drei große Studien zu dieser Fragestellung wurden vorgestellt. Deren Ergebnisse belegen: Patienten, die sofort nach Diagnosestellung behandelt werden, weisen eine längere Überlebenszeit und einen geringeren Grad an Behinderungen auf. Dies solle endlich auch Niederschlag in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie finden, forderte Deuschl. Bislang wurde die Frühtherapie häufig deshalb vermieden, weil man fürchtete, L-Dopa könne dopaminerge Neurone zerstören und die Produktion von Hydroxylradikalen in der Substantia nigra steigern. Studien hätten aber gezeigt, dass L-Dopa in niedriger Dosis Mittelhirnzellen schützen könne und nicht toxisch wirke, hielt Deuschl dagegen. Mit Dopaminagonisten wie z. B. Ropinirol ließe sich zudem das oftmals befürchtete Auftreten früher Dyskinesien reduzieren. Für einen möglichst frühen Therapiebeginn sprechen außerdem Studiendaten zu Rasagilin: Der MAO-B-Hemmer konnte als einziges der Antiparkinsonmedikamente beizeitigem Behandlungsbeginn erste Anhaltspunkte für eine Krankheitsmodifikation liefern.

Neue Daten zur Tiefen Hirnstimulation 2012 erwartet

Diskutiert wurden im Rahmen des Kongresses in Kiel auch nicht medikamentöse Interventionen wie z. B. die Tiefe Hirnstimulation (THS). Wie die Referenten berichteten, ist die seit Jahren laufende Studie EARLY-STIM abgeschlossen und wird gegenwärtig ausgewertet. Die Studie untersuchte die Fragestellung, ob auch weniger stark betroffene oder jüngere Patienten von der THS profitieren können. Erste Ergebnisse werden für das Jahr 2012 erwartet.

Bei einem Drittel der Patienten entscheiden die Gene

Eine weitere aktuelle Untersuchung, deren Ergebnisse in Kiel vorgestellt wurden, hat fünf neue Gene entdeckt, die an der Entstehung von Parkinson beteiligt sind. Bislang kannte man sechs dieser Erbfaktoren. Das internationale Forscherkonsortium, an dem maßgeblich deutsche Wissenschaftler beteiligt waren, geht nun davon aus, dass bei rund einem Drittel aller Patienten die genetische Disposition eine entscheidende Rolle für die Krankheitsentstehung spielt. Dabei verursache in der Regel nicht ein einziges Gen die Störung, sondern eine Kombination aus mehreren Erbfaktoren, erklärten die Experten.

Die Abstracts zum 7. Deutschen Parkinson-Kongress sind in der neuen Zeitschrift »Basal Ganglia« (Editor-in-Chief: Wolfgang H. Jost) veröffentlicht, die bei Elsevier erscheint (Basal Ganglia 2011; 1: 13–45).

| Julia Schmidt |

Quelle: Pressekonferenz zum 7. Deutschen Parkinson-Kongress vom 10. bis 12. März in Kiel

Welche Medikamente könnten in den nächsten zwei Jahren zur Verfügung stehen?

Betrachtet man die im Rahmen des Parkinson-Kongresses vorgestellten aktuellen Studiendaten, so lässt sich die Frage nach neuen Medikamenten ernüchternd schnell beantworten. Eine Zulassung scheint in der nächsten Zeit wohl nur der bereits bekannte MAO-B-Hemmer und Glutamat-Wiederaufnahmehemmer Safinamide zu erhalten. Weitere vielversprechende Pharmaka werden den Sprung auf den Markt vermutlich erst später schaffen. Die folgende Zusammenstellung gibt einen kurzen Überblick über die in Kiel vorgestellten potentiellen »neuen Kandidaten«.

Apomorphin: Für den Dopaminagonisten, der auch bei erektiler Dysfunktion zugelassen ist, ist bereits seit längerem die Einführung eines Inhalers in dieser Indikation geplant, der Nebenwirkungen der bedarfsweisen sublingualen Einnahme (Übelkeit und Blutdruckabfall) reduzieren soll. Ein solcher Inhaler könnte auch für Parkinson-Patienten interessant sein. Bislang scheiterte die Einführung allerdings an den Kosten für eine erfolgreiche Vermarktung.

BIA-9-1067: Bei dieser Substanz handelt es sich um einen COMT-Hemmer, der im Vergleich zum gängigen first-line COMT-Hemmer Entacapon nur einmal täglich eingenommen werden muss. In Deutschland testet eine gerade angelaufene neue Studie den Wirkstoff.

Cogane: PYM50028 ist eine Substanz, die aus der traditionellen chinesischen Medizin stammt. Im Tiermodell konnte dieser Wirkstoff die Spiegel von Wachstumsfaktoren um bis zu 500 % steigern. Mit Spannung werden daher erste Daten der CONFIDENT-PD-Studie erwartet, die in Deutschland jedoch noch nicht angelaufen ist. Ziel der Untersuchung wird es sein, bei neu diagnostizierten, therapienaiven Parkinson-Patienten eine Krankheitsmodifikation nachzuweisen. Erstmals wird damit ein Medikament untersucht, das nicht symptomatisch wirkt, sondern über eine Erhöhung trophischer Faktoren im Gehirn dopaminerge Neuronen schützen soll.

Exenatide: Der Proteinaggregationshemmer, der die Fehlfaltung von Alpha-Synuclein in den Neuronen verhindern soll, ist in der Parkinson-Therapie Vertreter eines ganz neuen Wirkansatzes. Im Tierversuch konnte die Substanz, die in Deutschland unter dem Handelsnamen Byetta® für die Behandlung des Diabetes mellitus zugelassen ist, dopaminerge Neuronen gegen Toxine schützen und eine neurorestaurative Wirkung unter Beweis stellen. Eine 2010 angelaufene Studie soll nun untersuchen, inwieweit der Wirkstoff die Krankheitsprogression tatsächlich verzögern oder aufhalten kann.

Fipamezole: Der Alpha-2-Rezeptor-Agonist soll die Wirkzeit von L-Dopa verlängern und auf diese Weise OFFs verkürzen und Dyskinesien reduzieren. Studien zufolge zeigten sich darüber hinaus auch positive Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit.

Ordopidine: Der Wirkstoff ACR325 soll dazu beitragen, das Neurohormonsystem im Gehirn zu stabilisieren. Neben einer Besserung der parkinsonassozierten Symptome ließen sich so laut Hersteller auch Dyskinesien lindern. Eine erste Phase-II-Studie läuft im ersten Halbjahr 2011 an.

Pardoprinox: Bei dieser Substanz handelt es sich um einen Dopaminagonisten, der gleichzeitig über Serotonin-agonistische und Noradrenalin-antagonistische Eigenschaften verfügt. Dadurch könnte er neben den motorischen Symptomen auch nicht motorische Krankheitszeichen lindern. In Studien konnte das Präparat bereits seine Wirkung auf die Motorik von Parkinson-Patienten demonstrieren. Eine aktuelle Phase-III-Studie soll nun auch den Einfluss von Pardoprinox auf Psychosen und Dyskinesien untersuchen und antidepressive und anxiolytische Effekte nachweisen.

Pitolisant (BF 2.649): Wie eine Phase-II-Studie zeigte, kann die Substanz die exzessive Tagesmüdigkeit bei Parkinson-Patienten lindern. Sie wirkt über das bei Parkinson noch intakte Histaminsystem. Eine Phase-III-Studie soll nun nachweisen, ob die erhöhte Ausschüttung von Histamin tatsächlich zu stärkerer Vigilanz führt.

Preladenant: Der selektive Alpha-2-Rezeptor-Antagonist konnte im Rahmen einer Phase-II-Studie OFF-Zeiten um bis zu 2 Stunden verkürzen. Zwei laufende Phase-III-Studien sollen die Substanz nun an einer größeren Patientenpopulation testen.

XP21279: Der L-Dopa-Vorläufer wurde in einer Studie in Kombination mit Carbidopa mit der bekannten Wirkstoffkombination Levodopa/Carbidopa verglichen. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass die neue Substanz zu stabileren Wirkspiegeln mit weniger Wirkungsfluktuationen führt als das Standardpräparat. Eine Phase-II-Studie zu XP21279 ist 2010 angelaufen.

Symptome kontrollieren, Progression verzögern

Rasagilin in allen Parkinson-Phasen wirksam

Der selektive Monoaminoxidase-Hemmer Rasagilin (Azilect®) ermöglicht nicht nur in allen Stadien des Morbus Parkinson eine sichere Kontrolle motorischer wie nicht motorischer Symptome, sondern verlangsamt darüber hinaus auch die Progression des Krankheitsbilds signifikant – so das Fazit eines Pressegesprächs im Rahmen des Deutschen Parkinson Kongresses in Kiel.

Die Substanz könne bereits bei Auftreten der ersten Symptome gegeben werden, erklärte *Prof. Dr. Alexander Storch*, Dresden. Wie Studien demonstrierten, genügte die Monotherapie mit dem MAO-B-Hemmer bei der Hälfte der Probanden

auch nach zwei Jahren noch für eine effiziente Behandlung. Für die weitere Kombinationstherapie im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung konnten Untersuchungen belegen, dass die zusätzliche Gabe von Rasagilin unabhängig von der Vorbehandlung zu einer Verbesserung der Symptomkontrolle mit Zunahme der täglichen ON-Zeit führt.

Da die Substanz außerdem ein gutes Verträglichkeitsprofil aufweist, kann sie auch bei älteren Patienten ohne Dosisanpassung gegeben werden.

Quelle: Pressegespräch »Rasagilin – ein Plus für Patient und Arzt« am 11. März 2011 in Kiel. Veranstalter: Lundbeck GmbH/TEVA Pharma GmbH

Neue 24-Stunden-Daten

Rotigotin bessert motorische und nicht motorische Symptome des Morbus Parkinson

Aktuelle Ergebnisse der RECOVER-Studie belegen den umfassenden Nutzen einer transdermalen Therapie mit Rotigotin (Neupro®): Bei einmal täglicher Applikation verbesserten sich neben den motorischen Anzeichen der Erkrankung auch nicht motorische Symptome wie Schlafstörungen, Stimmungstiefs, Depression, Schmerz und kognitive

Beeinträchtigungen signifikant. Durch die gleichmäßige Freisetzung des Dopaminagonisten lasse sich über 24 Stunden ein stabiler, von Mahlzeiten unabhängiger Wirkspiegel und eine kontinuierliche Stimulation striataler Dopaminrezeptoren erzielen, unterstrich *Prof. Dr. Werner Poewe*, Innsbruck.

Quelle: UCB Pharma GmbH

kurz berichtet...

Studie spricht für erleichtertes Lebermonitoring in Therapie mit Tolcapon

Bei Parkinson-Patienten mit schwer behandelbaren motorischen Fluktuationen, die nicht auf andere COMT-Hemmer ansprechen oder diese nicht vertragen, ist eine Therapie mit Tolcapon (Tasmar®) indiziert. Studiendaten attestieren der Substanz eine im Vergleich zu Entacapon überlegene Wirksamkeit und ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, berichtete *PD Dr. Karla Eggert*, Marburg, auf dem 7. Deutschen Parkinson-Kongress. Allerdings sei die Therapie mit dem Wirkstoff in Deutschland noch immer mit zweiwöchentlichen Kontrollen der Leberfunktion verbunden, so Eggert. Neue Daten der Label-Change-Studie weisen nun darauf hin, dass die gelockerten Vorschriften der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA zum Lebermonitoring das gleiche Maß an Sicherheit bieten wie die EMA-Bestimmungen und einfacher durchführbar sind. Die FDA-Empfehlung, vor allem die kritischen ersten 6 Monate nach Therapiebeginn engmaschig zu überwachen und die Kontrollen danach zu lockern, mache aus hepatologischer Sicht Sinn und könnte künftig auch in Deutschland das Lebermonitoring erleichtern, schloss Eggert.

Quelle: MEDA Pharma GmbH & Co. KG