

Aktuelle Entwicklungen in der medikamentösen Parkinson-Therapie

Heinz Reichmann, Dresden

Parkinson-Patienten und -Therapeuten warten mit großer Spannung auf neue Medikamente, die möglichst bisher nicht erfüllte Anforderungen an die Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms möglich machen sollen. Zu diesen sogenannten „unmet needs“ gehören insbesondere die Dyskinesien, aber auch die Psychose, die Demenz und Störungen des autonomen Nervensystems bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom. Es ist unstrittig, dass die bisher verfügbare Therapie zu einer ganz hervorragenden Verbesserung der motorischen Störungen des idiopathischen Parkinson-Syndroms beiträgt und erfolgreich die Patienten über viele Jahre beweglich hält. In fortgeschrittenen Phasen kommt es dann zu sogenannten motorischen Komplikationen, worunter zuerst und prozentual am häufigsten das Wearing-off und danach die Off-Symptomatik gehören. Sobald diese Symptome überhand nehmen, sind wir gezwungen, dem Patienten invasive Therapieformen, wie beispielsweise die Apomorphin-Pumpe, die Duodopa-Pumpe oder die tiefe Hirnstimulation anzubieten. Allerdings wünschen nicht alle Patienten in der ersten Phase der motorischen Komplikationen eine Pumpentherapie oder einen operativen Eingriff, sodass gerade hier die Entwicklung neuer Medikamente dringlich erscheint.

In dieser kurzen Übersicht über mögliche Neuerungen der Parkinson-The-

rapie soll zunächst auf diese Phase eingegangen werden.

Schlüsselwörter: Parkinson, COMT-Hemmer, MAO-B-Hemmer, Parkinson-Psychose

Psychopharmakotherapie
2014;21:198–201.

Opicapon

Es ist unstrittig, dass Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT-Hemmer), wie beispielsweise Entacapon und Tolcapon, das sogenannte Wearing-off-Phänomen hervorragend und positiv beeinflussen. Unter Wearing-off wird verstanden, dass die Wirkung einer Medikamentendosis vor Einnahme der nächsten Dosis signifikant abfällt, das heißt, dass sich entweder die Motorik und/oder auch die Psyche und die Funktionen des autonomen Nervensystems verschlechtern. Durch den COMT-Hemmer gelingt es, die sogenannte „area under the curve“ (AUC) von Levodopa zu verlängern und somit auch die symptomatische Behandlung von motorischen und nichtmotorischen Störungen länger erfolgreich durch die Triple-Therapie, beispielsweise Levodopa/Carbidopa/Entacapon, zu ermöglichen. Leider musste andererseits festgestellt werden, dass hohe Dosen dieser Triple-Therapie, wie sie zum Beispiel in Stalevo[®] gefunden werden, also Dosen über 600 mg Levodopa, ebenfalls zu einem erheblichen Anstieg der motorischen Komplikationen beitragen. Das heißt, dass die bisherige COMT-Hemmung zumindest mit Entacapon zu einer noch nicht ausreichenden Verlängerung der Levodopa-Wirkung führt.

Aus diesem Grunde ist es interessant, dass 2010 von Kiss und Kollegen ein neuer peripher selektiver Inhibitor der Catechol-O-Methyltransferase erstmals beschrieben wurde. Im Gegensatz zu Entacapon, das ein kurz wirksamer peripherer COMT-Hemmer ist, ist der neue COMT-Hemmer, Opicapon (Abb. 1), durch eine lange Hemmung der Catechol-O-Methyltransferase charakterisiert. Seine chemische Struktur ähnelt den bisherigen COMT-Hemmern der zweiten Generation (Tolcapon, Entacapon und Nebicapon), weist aber andererseits einige Strukturänderungen im Vergleich zu den bisherigen COMT-Hemmern auf, auf deren ausführliche Diskussion hier verzichtet wird; hier kann auf die Arbeit von Kiss et al. [5] hingewiesen werden.

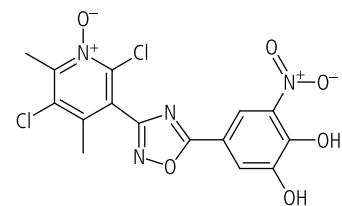


Abb. 1. Opicapon

In einer ersten Anwendungsstudie dieses neuen COMT-Hemmers, nämlich bei jungen gesunden Freiwilligen, wurde eine einmalige Dosis von 10, 25, 50, 100, 200, 400, 800 und 1200 mg in einem doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Design verabreicht [1]. Bei 12 weiteren Freiwilli-

Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, Neurologische Universitätsklinik, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, E-Mail: Heinz.Reichmann@uniklinikum-dresden.de

gen wurden jeweils 50 mg Opicapon zweimal am Tag gegeben, einmal nach Fasten und einmal unter einer fettreichen Ernährung. Opicapon wurde gut toleriert. Entsprechend der verabreichten Dosen konnten unterschiedlich hohe Plasmakonzentrationen nachgewiesen werden. Unter einer fettreichen Ernährung sanken diese Plasmaspiegel. Der Hauptabbauweg scheint über eine Sulfatierung zu erfolgen und dann über eine Ausscheidung in der Galle. Die maximale COMT-Inhibierung durch Opicapon war dosisabhängig und betrug 36 bis 100% (bei 200 mg und mehr). Die Halbwertszeit der COMT-Hemmung betrug beispielsweise in Erythrozyten 62 Stunden.

In einer zweiten Studie von Soares-da-Silva (Rocha et al., [6]) wurde Opicapon mit Placebo verglichen und in Dosen von 5, 10, 20 oder 30 mg acht Tage lang erneut gesunden freiwilligen Männern verabreicht. Auch hier wurde eine sehr gute Toleranz beschrieben und dosisabhängig eine terminale Halbwertszeit von 1 bis 1,4 Stunden festgestellt. Die maximale Inhibierung der löslichen COMT in Erythrozyten unter diesen Dosen betrug 98%. Die Opicapon-induzierte COMT-Inhibierung zeigte eine Halbwertszeit von über 100 Stunden. Zwischenzeitlich hat die Firma BIAL aus Spanien dieses Produkt aufgekauft und mit Phase-III-Studien begonnen. Die Verträglichkeit und Sicherheit dieses Arzneistoffs und insbesondere dessen Ansprechen auf das Wearing-off-Phänomen sollen getestet werden.

Safinamid

Auf den Bereich der frühen motorischen Komplikationen zielt auch die Wirkung des zweiten zu besprechenden Wirkstoffs, Safinamid (**Abb. 2**). Safinamid weist eine doppelte Funktion, nämlich eine dopaminerge und eine antiglutamaterge Wirkung auf. Es ist ein reversibler Hemmer der Monoaminoxidase-B (MAO B), der nicht zu einer strukturellen Veränderung des Enzyms führt, wie dies bei Selegilin und Rasagilin der Fall ist. Safinamid ist bezüglich der MAO-B-Hemmung hoch spe-

zifisch und weist für die B-Form eine 1000fach höhere Affinität auf als für die MAO A. Es ist ein hoch potenter MAO-B-Hemmer, der den Vorteil bietet, dass durch das Absetzen und die Reversibilität seiner Wirkung eine rasche Ausschwemmung des Medikaments und damit eine rasch wieder einkehrende MAO-B-Hemmung möglich werden. Safinamid reduziert die glutamaterge Überstimulation an den striatalen Neuronen, indem es eine Blockade der Natriumkanäle und eine Modifikation der Calciumkanäle erreicht. Damit wird die neuronale Exzitabilität reduziert und eventuell eine neuroprotektive Wirkung ermöglicht. Aufgrund dieser gemeinsamen Hemmung könnte spekuliert werden, dass die positiven Wirkungen der bisher bekannten MAO-B-Hemmer sowie des antiglutamaterg wirksamen Amantadin addiert oder gar potenziert werden. Safinamid hat bereits ein umfangreiches Studienwerk aufzuweisen, das zum Teil in der *Movement Disorders Journal* publiziert ist. So gibt es zum einen Studien, die Safinamid als Add-on zu mit Levodopa therapierten, aber auch zu mit Dopaminagonisten therapierten Parkinson-Patienten beschreiben.

Borghain et al. [3] untersuchten die Wirkung von Safinamid in Dosierungen von 50 bzw. 100 mg täglich im Vergleich zu Placebo bei Patienten, die im Schnitt 60 Jahre alt waren, ein Hoehn & Yahr-Stadium von 2,8 und eine Krankheitsdauer von etwa 8,3 Jahren aufwiesen. Diese Patienten waren im Schnitt 5,3 Stunden im Off und wiesen einen UPDRS (Unified-Parkinson's-Disease-Rating-Scale)-III-Score von 29 Punkten auf. Durch die Applikation von 50 bzw. 100 mg Safinamid kam es zu einer signifikanten Vermehrung der On-Zeit von etwa 9,5 auf 11 Stunden. Unter Placebo kam es zu einer leichteren Verbesserung der On-Zeiten von 9,5 auf 10,3 Stun-

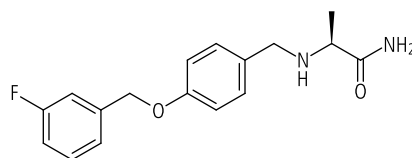


Abb. 2. Safinamid

den. Nennenswerte Nebenwirkungen konnten unter dieser Therapie nicht festgestellt werden, wenngleich initial die Dyskinesien etwas zunahmen. Deswegen sind die Ergebnisse einer noch nicht publizierten, aber bei *Movement Disorders* eingereichten Studie über eine Extension dieser initialen 6-Monats-Studie um weitere 18 Monate bemerkenswert, weil hier keine Zunahme der Dyskinesien festgestellt und im Gegensatz sogar eine leichte Abnahme der Dyskinesien gesehen wurde. Ohne die endgültigen Daten zu kennen, darf hier allenfalls spekuliert werden, dass die antiglutamaterge Wirksamkeit des Safinamids zu einem leichten antidyskinetischen Effekt geführt hat. Hervorzuheben ist, dass im Gegensatz zum Placebo, das seine Wirkung in der Extensionsphase von 18 Monaten langsam einbüßte, die Wirksamkeit insbesondere unter 100 mg Safinamid konstant über die Zeit gleich hoch blieb. Auch in der Extensionsstudie wurde keine nennenswerte Nebenwirkung festgestellt, die ein besonderes Monitoring erfordern würde.

Aktuell steht die sogenannte SETTLE-Studie [2] vor dem Studienende. Auch hier wurden 50 bis 100 mg Safinamid bei Patienten mit motorischen Fluktuationen und einer stabilen Dosis von Levodopa untersucht, und zwar insbesondere bei europäischen Patienten, wohingegen in der Studie von Borghain in der Mehrzahl indische Patienten rekrutiert wurden. Die SETTLE-Studie untersucht die Wirksamkeit des Safinamids ebenfalls über sechs Monate und hat in beiden Studienarmen jeweils etwa 240 Patienten. Die bislang publizierten Ergebnisse der SETTLE-Studie decken sich mit der oben genannten Studie dahingehend, dass die On-Dauer von 9,3 auf 10,7 Stunden erhöht werden konnte, wohingegen unter Placebo eine Verbesserung von initial 9,1 auf 9,6 Stunden erreicht wurde. Auch in dieser Studie wurde keine spezifische Nebenwirkung festgestellt. Allerdings war auch hier die Dyskinesie-Rate unter Safinamid etwas höher als unter Placebo. Aus heutiger Sicht scheint somit Safinamid eine interessante neue The-

rapiemöglichkeit zu werden. Safinamid wird von der italienischen Firma Zambon weiterentwickelt.

Istradefyllin

Ein drittes Präparat, das in dieser Therapiephase zum Einsatz kommen soll, ist Istradefyllin (**Abb. 3**), ein Adenosin-A_{2A}-Rezeptorantagonist, der in Japan bereits seit dem 30. Mai 2013 unter dem Namen Nourias[®] in einer Dosierung von 20 mg zugelassen ist. In vorangegangenen Studien hatte es, zusätzlich zu Levodopa gegeben, eine Reduktion der Off-Zeit von etwa 60 Minuten im Vergleich zu Placebo gezeigt und wurde deswegen, wie erwähnt, in Japan zugelassen. Derzeit sind etwa 2000 Parkinson-Patienten bekannt, die Istradefyllin eingenommen haben. Zu Istradefyllin wurden bisher sieben große Studien publiziert und 14 weitere Studien laufen derzeit. Es konnte gezeigt werden, dass Istradefyllin keine Probleme in der Kombination mit Levodopa, Dopaminagonisten oder COMT-Hemmern aufweist.

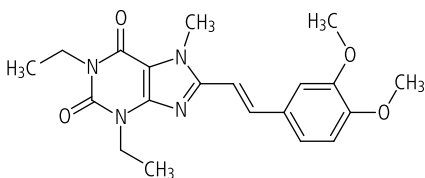


Abb. 3. Istradefyllin

Pimavanserin

Ein weiteres „unmet need“ stellt die Behandlung der Parkinson-Psychose dar. Viele Patienten entwickeln in den Spätstadien der Erkrankung, oder bei sehr hohen Dosen von Amantadin, Anticholinergika und Dopaminagonisten Halluzinationen oder gar Psychosen. Durch die Psychosen sind die Patienten zu Hause nur schwer zu führen, sodass die Psychose häufig den Grund für eine Heimeinweisung darstellt. In Deutschland ist für die Behandlung dieser Psychosen lediglich Clozapin mit seinen bekannten Limitierungen zugelassen. Aufgrund der unter Clozapin beschriebenen Agranulozytosen muss nämlich ein sehr strenges Blutbild-Monitoring

erfolgen, vor dem viele Therapeuten und Patienten zurückschrecken. Somit helfen sich viele Parkinson-Therapeuten mit dem für diese Indikation nicht zugelassenen Quetiapin, das im Vergleich zu Clozapin eine deutlich geringere Effektivität aufweist. Somit ist auch auf diesem Sektor dringlich die Entwicklung weiterer Antipsychotika, die zu keiner Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik führen, notwendig.

In *Lancet Neurology* wurde in diesem Jahr eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie unter dem Einsatz von Pimavanserin bei Patienten mit Parkinson-Psychose vorgestellt [4]. Pimavanserin (**Abb. 4**; Firma ACADIA, USA) ist ein selektiver Serotonin-5-HT_{2A}-inverser Agonist. Unter inversen Agonisten werden in der Pharmakologie Substanzen bezeichnet, die an einen Rezeptor binden und dessen Aktivität herabsetzen. Ein inverser Agonist ist somit im Vergleich zum Agonisten eine Substanz, die einen negativen Effekt ausübt. Sie werden deswegen auch zum Teil zu den Antagonisten gezählt. Nachdem bei Parkinson-Patienten visuelle Halluzinationen mit einer Zunahme von 5-HT_{2A}-Rezeptoren in Regionen des Gehirns, die für die Sehverarbeitung zuständig sind, zunehmen und zudem in Post-mortem-Studien gezeigt werden konnte, dass bei Patienten mit Parkinson-Demenz, Demenz vom Lewy-Körperchen-Typ und der Alzheimer-Erkrankung Psychosen und Halluzinationen mit Alterationen am 5-HT-System assoziiert werden konnten, lag es nahe, zu prüfen, ob das atypische Antipsychotikum Pimavanserin bei Parkinson-Patienten zu einem positiven Effekt der Psychose führen kann. Dazu wurden in einer sechswöchigen randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie Erwachsene (über 40 Jahre) eingeschlossen, die eine Parkinson-Psychose aufweisen mussten. Andere antipsychotische Therapeutika waren während dieser sechs Wochen nicht erlaubt. Dagegen war es erlaubt, Medikamente gegen motorische Symptome der Parkinson-Erkrankung einzusetzen und zu variieren bzw.

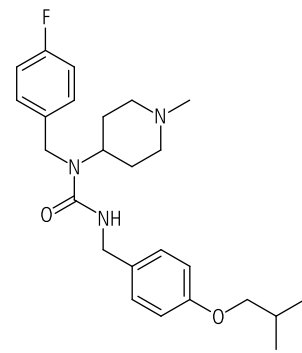


Abb. 4. Pimavanserin

die Parameter der tiefen Hirnstimulation zu verändern. Zunächst wurden die Patienten über zwei Wochen mit Placebo therapiert, um einen möglichen Placebo-Effekt zu limitieren. Danach wurden sie 1:1 auf 40 mg Pimavanserin oder Placebo eingeteilt. Als primärer Studienparameter wurde die antipsychotische Effektivität in der SAPS-PD-Skala (Scale for assessment of positive symptoms – Parkinson's Disease) bestimmt. Dazu wurde die Sicherheit und Tolerabilität dieses neuen Medikaments untersucht. Von 2010 bis 2012 konnten insgesamt 199 Patienten rekrutiert werden, von denen 90 Placebo und 95 Pimavanserin erhielten. Pimavanserin führte zu einer Minderung der SAPS-PD um 5,79 Punkte im Vergleich zu 2,73 Punkten unter Placebo. Dieser Unterschied war signifikant. In der Pimavanserin-Gruppe brachen zehn Patienten die Studie ab, da vier innerhalb der ersten zehn Tage nach Studienmedikamenteneinnahme eine Psychose oder Halluzinationen erfuhren, wohingegen in der Placebo-Gruppe nur zwei Patienten aus der Studie ausstiegen. Insgesamt wurde Pimavanserin sehr gut toleriert und es wurde keine signifikante Nebenwirkung, die zu weiterem Monitoring Anlass bieten würde, festgestellt. Man kann somit davon ausgehen, dass Pimavanserin durchaus eine neue Option in der Behandlung der Parkinson-Psychose werden könnte. Zusammenfassend zeigt diese nicht vollständige Liste, dass auch in die Parkinson-Therapie erneut Bewegung zu kommen scheint, was Patienten und Therapeuten nur begrüßen können.

Interessenkonflikte

HR hat Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Expertenbeirat sowie für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel, des Weiteren Forschungsbeihilfen und sonstige Unterstützung (auch für die vertretene Einrichtung) erhalten von: Abbott, AbbVie, Bayer Health Care, Boehringer Ingelheim, Britannia, Cephalon, Desitin, GSK, Lundbeck, Medtronic, Merck-Serono, Novartis, Orion, Pfizer, Teva, UCB Pharma, Valeant und Zambon

Current development in medical treatment of Parkinson's disease

During the last years we got only long-acting dopamine agonists as new drugs for the treatment of Parkinson's disease (PD). In this article I will introduce some products which hopefully will reach licensing. Most of them will improve

conditions in the early phases of the advanced patients since they will address motor abilities and dyskinesia. In addition, we may soon have a new anti-psychotic drug for PD patients.

Key words: Parkinson syndrome, COMT inhibitors, MAO-B inhibitor, Parkinson psychosis

Literatur

1. Almeida L, Rocha JF, Falcão A, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of opicapone, a novel catechol-O-methyltransferase inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:139–51.
2. Anand R, et al. Safinamide is associated with clinically important improvement in motor symptoms in fluctuating PD patients as add-on to levodopa (SETTLE). 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Sydney, Australien, 16.–20. Juni, 2013, Abstract No. 422.
3. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord* 2014;29(2):229–37.
4. Cummings J, Isaacson S, Mills R, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:533–40.
5. Kiss LE, Ferreira HS, Torão L, et al. Discovery of a long-acting, peripherally selective inhibitor of catechol-O-methyltransferase. *J Med Chem* 2010;53:3396–411.
6. Rocha JF, Almeida L, Falcão A, et al. Opicapone: a short lived and very long acting novel catechol-O-methyltransferase inhibitor following multiple dose administration in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76:763–75.

Termine**14. bis 18. September 2014****Madrid (Spanien)****XVI. World Congress of Psychiatry**

Information:

<http://www.wpamadrid2014.com>**15. bis 19. September 2014****München****87. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie mit Neurowoche 2014**

Information:

www.neurowoche2014.de**26. bis 27. September 2014****Aachen****Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie**

Information:

www.dgpbp.eu/jahreskongress-2014.html**16. bis 18. Oktober 2014****Rom (Italien)****3rd International Congress on Borderline Personality Disorder and Allied Disorder**

Information:

<http://borderline2014@cpo-hanser.de>**18. bis 21. Oktober 2014****Berlin****27th ECNP Congress for the Science and Treatment of Disorders of the Brain**

Information:

<http://www.ecnp-congress.eu>**23. bis 25. Oktober 2014****Gütersloh****8. Kongress der Deutschen Alzheimer Gesellschaft**

Information:

<http://www.demenz-kongress.de>**26. bis 29. November 2014****Berlin****DGPPN-Kongress**

Information:

<http://www.dgppn.de/kongress2014/>**4. bis 6. Dezember 2014****Singen****5. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurorehabilitation e.V. (DGNR) und der Deutschen Gesellschaft für Neurotraumatologie und Klinische Neurorehabilitation e.V. (DGNKN)**

Information:

<http://www.dgnr-dgnkn-tagung.de>**5. Dezember 2014****Bonn****10. Kongress der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Neurotherapeutika (GESENT)**

Information:

<http://www.gesent.de>**Kongresse · Symposien · Workshops****4. bis 7. März 2015****München****XXXIV. DGKJP-Kongress**

Information:

<http://www.dgkjp.de/kongress-aktuell/kongress-2015>**16. bis 18. April 2015****Berlin****9. Deutscher Parkinson-Kongress und 5. Deutscher Botulinumtoxin-Kongress**

Information:

<http://www.dpg-kongress-2015.de>**22. bis 25. April 2015****Dresden****9. Dreiländertagung 2015 Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie**

Information:

<http://www.epilepsie2015.de>**16. bis 20. Mai 2015****Toronto (Kanada)****168th American Psychiatric Association (APA) Annual Meeting**

Information:

<http://www.psych.org>

Diese und weitere Veranstaltungstermine auch unter <http://www.ppt-online.de>