

Moderne Therapiemethoden bei neurodegenerativen Erkrankungen

Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, Dresden



Liebe Leserinnen und Leser der PPT, mit der neurologischen Brille betrachtet, bietet die vorliegende Ausgabe der *Psychopharmakotherapie* eine faszinierende Vielfalt an Artikeln, die modernste Therapiemethoden auf dem Gebiet der neurodegenerativen Erkrankungen diskutieren. Das Feld der

neurodegenerativen Erkrankungen ist sowohl für Neurologen als auch für Psychiater im klinischen Alltag wichtig und relevant. In der Parkinson-Therapie wird heutzutage insbesondere eine Dopamin-Ersatztherapie propagiert und angewandt. Im Vordergrund dabei stehen Levodopa und die Dopaminagonisten, ergänzt durch Levodopa-wirkungsverbessernde Präparate wie MAO-B-Hemmer und COMT-Hemmer. Das glutamaterge System wird durch Safinamid und Amantadin adressiert. Bei Parkinson-Patienten ist es immer wieder notwendig, sie rasch aus einer schweren Unterbeweglichkeit (Akinesie, „Off“-Phasen) herauszuholen. Dazu stehen uns derzeit das lösliche Levodopa zur oralen Gabe und Apomorphin als PEN-Jet zur subkutanen Anwendung zur Verfügung. In absehbarer Zeit wird wohl auch in Deutschland ein neuer Wirkstoff, nämlich Apomorphin in sublingualer Formulierung, für solche Zustände verfügbar werden. Die neue sublinguale Applikationsform wurde im Mai 2020 für den amerikanischen Markt zugelassen und ist hoffentlich bald auch für uns in Deutschland verfügbar. *Falkenburger et al.* berichten über die sehr überzeugende Studien, die die Wirksamkeit von sublingualem Apomorphin mit oralem Levodopa/Carbidopa verglichen haben. In einer schönen Phase-III-Studie führte Apomorphin zu einer schnelleren Beweglichkeit, die schon signifikant nach 15 Minuten einsetzte und mindestens 60 bis 90 Minuten vorhielt. Die Nebenwirkungen des sublingualen Apomorphins bestehen bei etwa 30% in Lippenulzeration, Gingivaödem sowie Schwellungen an Lippen, Schleimhaut oder Rachen. Diese Nebenwirkungen sind zwar reversibel, dürften aber den breiten Gebrauch des sublingualen Apomorphins doch etwas infrage stellen. Dazu kommt die Gefahr der Übelkeit, die bis zum Erbrechen führen kann. Somit wird man wohl initial Apomorphin sublingual mit der Gabe von Domperidon verknüpfen müssen, was aber aufgrund der möglichen QTc-Zeit-Verlängerung nur für zwei Wochen erlaubt sein wird.

Beide Fachgebiete, Neurologie und Psychiatrie, stellen sich immer wieder die Frage, mit welchem Antidepressivum Parkinson-Patienten am besten behandelt werden sollten. Die internationale Studienlage ist diesbezüglich leider sehr dünn, wie dies *Gerd Laux* in seiner Übersichtsarbeit überzeugend darstellt. Es gibt einige kleine Publikationen zur Wirksamkeit von Trizyklika, aber auch zur Wirksamkeit von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI). Diese Studien sind nicht untereinander vergleichend, sodass es große Erfahrung benötigt, um darauf basierend eine Empfehlung für den Einsatz des „richtigen“ Antidepressivums bei Parkinson-Patienten geben zu können. Diesbezüglich ist G. Laux hervorragend ausgewiesen, der uns aufgrund seiner langen Erfahrung in dieser Übersicht sehr deutlich macht, dass insbesondere der Einsatz von SSRI, aber auch SNRI und ausgewählten Trizyklika wie Nortriptylin durchaus zu guten Ergebnissen bei Parkinson-Patienten mit depressiver Verstimmung führen kann. Der vorliegende Artikel füllt somit eine Lücke, die dadurch besteht, dass in den vorliegenden Leitlinien bisher keine Statements und schon gar keine Algorithmen und klare Empfehlungen bezüglich der Diagnose und Therapie der Depression bei Parkinson-Patienten verfügbar sind. Aus meiner Sicht ist deswegen der vorgestellte Artikel von hoher klinischer Relevanz und zeigt sehr übersichtlich in tabellarischer Form die bislang bekannte Therapie. G. Laux weist mit Recht darauf hin, dass neben den Substanzen Escitalopram, Sertralin, Venlafaxin und Duloxetin auch D₃-affine Dopaminagonisten wie Pramipexol oder Rotigotin positive Wirkungen auf die depressive Verstimmung bei Parkinson-Patienten aufweisen, sodass mein eigener Rat stets ist, bei Patienten, die die depressive Verstimmung assoziiert mit einer motorischen Störung aufweisen, die Therapie primär mit einem dieser beiden Dopaminagonisten zu beginnen und nur falls dies nicht zum erwünschten Erfolg führt, auf SSRI oder SNRI umzustellen.

Der Artikel von *Machetanz et al.* beschreibt die erhoffte Therapie der Zukunft für Patienten mit Morbus Parkinson. Es ist mittlerweile unstrittig, dass die Fehlfaltung und Aggregation des Proteins Alpha-Synuclein einen maßgeblichen Aspekt in der Parkinson-Pathogenese darstellt. Vermutlich kommt es durch die Akkumulation dieses Proteins zu einer Triggerfunktion, die zur Inkorporation des fehlgefalteten Proteins in die bekannten Lewy-Körperchen führt, die wiederum den

Zellverkehr behindern und mit zum Zelltod führen. Nachdem Braak zeigen konnte, dass das fehlgefaltete Alpha-Synuclein trotz der Versuche der Zellen, dieses in Lewy-Körperchen einzuhüllen, sich von Zelle zu Zelle weiter ausbreitet, lag es nahe, darüber nachzudenken, dies mittels Antikörpern zu verhindern. In der Entwicklung sind derzeit Antikörper, die fehlgefaltetes Alpha-Synuclein zwischen zwei Zellen abfangen sollen. Es gibt die Idee, Antikörper in die Nervenzellen zu inkorporieren und dort fehlgefaltetes Alpha-Synuclein zu eliminieren oder gar die Mutationen am Alpha-Synuclein-Gen zu reparieren. Die Autoren aus der Technischen Universität München bieten eine sehr überzeugende und hervorragend lesbare Übersicht zu diesem Thema und diskutieren eindrucksvoll das Erreichte und die derzeit laufenden Studien. Sie haben dazu eine sehr instruktive Abbildung verfasst, die auch sachfremden Lesern sehr schnell verdeutlichen wird, welche Grundideen hinter der Immuntherapie beim idiopathischen Parkinson-Syndrom stehen.

Große Wellen hat die Zulassung eines monoklonalen Antikörpers gegen Beta-Amyloid, nämlich Aducanumab, durch die US Food and Drug Administration (FDA) geschlagen. Im Gegensatz zur FDA hat die European Medicines Agency (EMA) die Zulassung versagt. Aducanumab ist ein humanisierter mono-

klonaler Antikörper gegen das Beta-Amyloid, das neben der Tau-Pathologie aus heutiger Sicht die wesentliche Rolle beim Entstehen der Alzheimer-Krankheit spielt. Somit lag es nahe, zu hoffen, dass durch Antikörperbindung an Amyloid dessen pathologische Wirkung in Zellen reduziert werden kann und durch den frühen Einsatz von Aducanumab die Neuentwicklung von Amyloidakkumulation verhindert und somit eine krankheitsmodifizierende Therapie für die Alzheimer-Krankheit angeboten werden kann. Die Zulassung von Aducanumab wurde nur möglich, weil trotz Beendigung der Studie aufgrund fehlender Wirksamkeit noch einige Patienten in der Studie weiterbehandelt wurden und in Subgruppenanalysen dann positive Signale gesehen wurden. Die FDA hat dies herausgehoben, vermutlich, um weitere Präparate, die mit ähnlichem Wirkprinzip in der klinischen Forschung sind, am Leben und in den klinischen Studien zu halten. Für deutsche Patienten, die bei bestehender Alzheimer-Erkrankung Aducanumab einnehmen wollen, dürfte es die Möglichkeit geben, das Präparat über die Internationale Apotheke zu erhalten, die Kosten für die Medikation aber selbst übernehmen zu müssen. Verschiedene Szenarien unter den regulatorischen Gegebenheiten des deutschen Gesundheitssystems werden von *Fritze und Frölich* diskutiert.