

Tyrosinkinasehemmer



Nilotinib bei der Behandlung des Morbus Parkinson nicht wirksam

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

In einer Placebo-kontrollierten Studie an 76 Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson war der Tyrosinkinasehemmer Nilotinib in Dosierungen von 150 oder 300 mg/Tag über einen Zeitraum von sechs Monaten nicht wirksam.

Bei der Parkinson-Erkrankung spielen neurodegenerative Prozesse eine wichtige Rolle. Bisher gibt es keine wirksame krankheitsmodifizierende Therapie der Erkrankung. Nilotinib ist ein Tyrosinkinasehemmer, der seit Langem für die Behandlung der chronisch myeloischen Leukämie zugelassen ist. Die Substanz zeigte in präklinischen Modellen des Morbus Parkinson Wirkung. Da das Nebenwirkungsprofil bekannt ist und Risikopatienten von der Behandlung ausgeschlossen werden können, war eine kleine Pilotstudie bei Patienten mit Morbus Parkinson möglich.

Studiendesign

Es handelte sich um eine 6-monatige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die an 25 Parkinson-Zentren in den USA durchgeführt wurde. Die Rekrutierung erfolgte von November 2017 bis Dezember 2018 und das Follow-up endete im September 2019. Für die Studie wurden 173 Patienten angesprochen, von denen 76 eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten Placebo, 150 mg Nilotinib oder 300 mg Nilotinib einmal täglich oral für sechs Monate, gefolgt von einer 2-monatigen Off-Drug-Evaluation. Die primären Endpunkte waren Sicherheit und Verträglichkeit. Die Verträglichkeit war definiert als die Fähigkeit, die Studie mit der zugewiesenen Dosis

zu beenden. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Veränderung der Parkinson-bedingten Behinderung (Movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale [MDS-UPDRS], Teil III Off/On). Explorative Auswertungen umfassten das pharmakokinetische Profil von Nilotinib im Serum und Liquor und dopaminerge Biomarker im Liquor.

Ergebnisse

Bei Studienbeginn betrug das mittlere Alter der Teilnehmer 64,6 Jahre, und 52 waren männlich (68 %). Die mittlere Krankheitsdauer betrug 9,9 Jahre. Der Gesamt-Off-Score der MDS-UPDRS lag bei 66,4, der On-Score lag bei 48,4 und der Wert auf der Montreal Cognitive Assessment Scale, der kognitive Funktionen misst, betrug 27,1 (maximal mögliche Punktzahl 30).

Die Anzahl der Teilnehmer, die die Studie mit der zugewiesenen Dosis abschlossen, betrug

- 21 (84 %) in der Placebo-Gruppe,
- 19 (76 %) in der 150-mg-Gruppe und
- 20 (77 %) in der 300-mg-Gruppe.

Beide aktiven Dosen hatten ein akzeptables Sicherheitsprofil. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Behandlung waren asymptomatische, dosisabhängige Erhöhungen von Amylase und/oder Lipase. Nilotinib zeigte im Vergleich zu Placebo schlechtere MDS-UPDRS-III-On-Scores, mit einem signifikanten Unterschied für 300 mg

Nilotinib im ersten Monat ($p < 0,01$). Es gab keine Unterschiede der MDS-UPDRS-III-Off-Werte vom Ausgangswert bis zu sechs Monaten zwischen den drei Therapiegruppen ($p = 0,17$). Die Nilotinib-Konzentrationen im Liquor betragen 0,2 % bis 0,3 % der Konzentrationen im Serum. Es gab keine Hinweise auf behandlungsbedingte Veränderungen von Dopamin-Metaboliten im Liquor.

Kommentar

Diese kleine Studie an Parkinson-Patienten zeigt keine Wirksamkeit von Nilotinib im Vergleich zu Placebo. Dies war aber auch nicht der primäre Endpunkt, und insgesamt hatte die Studie eine viel zu geringe Patientenzahl, um eine klinische Wirksamkeit nachweisen zu können. Die Tatsache, dass nur 0,2 % der Serumkonzentration von Nilotinib im Liquor nachweisbar ist, spricht dafür, dass die Substanz die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden und daher auch keine zentrale Wirkung haben kann. Die Unwirksamkeit wird auch dadurch belegt, dass es keine Veränderungen von Dopaminmetaboliten im Liquor gab. Die Ergebnisse der Studie rechtfertigen keine weiteren Studien zum Einsatz von Nilotinib bei Morbus Parkinson. Dies könnte bei Morbus Alzheimer anders sein, da es hier positive Hinweise bezüglich Biomarkern in einer kleinen, Placebo-kontrollierten Studie gab [1].

Quelle

Simuni T, et al. Efficacy of nilotinib in patients with moderately advanced Parkinson disease: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2020; doi: 10.1001/jamaneurol.2020.4725.

Literatur

1. Turner RS, et al. Nilotinib effects on safety, tolerability, and biomarkers in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2020;88:183–94.