



Neue Medikamente und Therapiemöglichkeiten beim M. Parkinson

Dr. med. Wolfgang Kusch
Ärztlicher Direktor
Chefarzt der Klinik für Neurologie
Herz-Jesu-Krankenhaus Münster-Hiltrup



1. Bisheriger Standard der Therapie

- Medikamente in Tablettenform
- Nicht-medikamentöse Therapiemöglichkeiten
- Therapiemöglichkeiten bei fortgeschrittenem M. Parkinson
 - Apomorphin
 - Duodopa
 - Tiefenhirnstimulation

2. Neuere und ganz aktuelle Entwicklungen in der Therapie

3. Ausblick



Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung

Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

1. Bisheriger Standard der Therapie



Bisherige medikamentöse Möglichkeiten in Tablettenform

6 verschiedene Substanzklassen:

1. **L-Dopa mit peripherem Decarboxylasehemmer**
2. (Dopaminagonisten, Ergolinderivate, spielen kaum noch eine Rolle wegen NW)
3. **Dopaminagonisten, Non-Ergolinderivate**
4. **Hemmer des Dopaminabbaus**
 - a) **MAO-B-Hemmer**
 - b) **COMT-Hemmer**
5. **Glutamat-Rezeptorantagonisten**
6. Anticholinergika

Handelsnamen (Beispiele)

1. **Madopar, Nacom, Levodopa/Benserazid, Levodopa/Carbidopa**
2. (Cabaseril)
3. **Pramipexol (Sifrol), Rotigotin (Neupro), Peridebil (Clarium), Ropinorol (Requib)**
4. **a) Selegelin, Rasagilin (Azilect)**
b) Entacapone (Comtess, u.a. auch in Stalevo), (Tolcapon (Tasmar)), Opicapone (Ongentys)
5. **Amantadin (PK-Merz)**
6. Sormodren



Grundregeln der medikamentösen Therapie

- Im Frühstadium, insbesondere bei jüngeren Patienten:
 - Beginn mit einem Dopaminagonisten (Ropinirol, Pramipexol, Peribedil) als Monotherapie
 - Zusätzliche niedrigdosierte Gabe von L-Dopa möglich und auch sinnvoll
- Behandlung von Fluktuationen:
 - Ropinirol, Entacapon, (Tolcapon), Opicapon
- Behandlung von Dyskinesien:
 - Amantadin (frühe Behandlung mit Amantadin reduziert nach PREMANDYSK-Studie aus 09/2022 das Auftreten von Dyskinesien unter L-Dopa, aber kein neuroprotektiver Effekt)





Was nicht hilfreich ist

- L-Dopa-Retard-Präparate sind nicht in der Lage, motorische Komplikationen hinauszuzögern
- Anticholinergika spielen kaum noch eine Rolle. Insbesondere wegen darunter auftretender kognitiver Defizite und deliranter Zustände haben sie weitgehend ihren Platz in der Therapie eingebüßt.



Medikamentöse Therapie

Vergleich L-Dopa mit Dopa-Agonisten

- **Vorteile Levodopa**
 - Weniger Tagesmüdigkeit
 - Seltener Ödeme
 - Seltener Halluzinationen
 - Seltener Impulskontrollstörungen
 - Seltener Hypersexualität
- **Vorteile Dopamin-Agonisten**
 - Bessere Tremor-Wirkung
 - Längere Wirkdauer und weniger Dyskinesien sowie bessere Nachtabdeckung
 - Besser bei Restless-legs-Syndrom
 - Besser bei Apathie/Depression
 - Resorption unabhängig von Eiweiß und Darmbakterien



Was tun bei Wirkfluktuationen?

- Retardierter Agonist in Maximaldosis
- Morgendliche lösliche Tablette Levodopa
- Abendlich retardierte Tablette Levodopa
- Tagesdosis auf mehr Zeitpunkte verteilen, z. B. alle 3-4 Stunden
- Zusätzliche Gabe eines COMT-Hemmers (Entacapon, Opicapon, (Tolcapon))
- Zusätzlich Gabe eines MAO-B-Hemmers oder von Amantadin
- Pumpentherapie (Apomorphin, Duodopa) oder Tiefenhirnstimulation



Xadago® (Safinamid)

- Zulassung seit 03/2015
- Kombination von MAO-B-Hemmung und Glutamat-Rezeptoragonist
- Positive Wirkung auf motorische Fluktuationen (On-Off-Symptomatik) ohne Verstärkung von Dyskinesien
- Nebenwirkungen:
 - Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit und orthostatische Hypotonie



Opicapon(Ongentys®)

- Catechol-O-Methyl-Transferase-Hemmer (COMT-Hemmer) wie
 - Tolcapon (Tasmar®), Entacapon (Comtess® bzw. in Stalevo® enthalten)
- **Zulassung im April 2016, Markteinführung im Oktober 2016**
- Einnahme nur einmal pro Tag
- Keine Lebertoxizität und keine Fälle von schwerem Durchfall (wie die anderen COMT-Hemmer)



Nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen

- Hoher Stellenwert der nicht-medikamentösen Behandlung
 - Physiotherapie, u.a. BIG-Therapie
 - Ergotherapie
 - Logopädie
 - Tanzen, Tai-Chi
 - Eigenübungen
- Führen zur Linderung der Symptome
- Können zur Dosisreduktion bei Medikamenten führen



Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung

Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Wenn orale Medikamente nicht mehr ausreichend wirksam sind

- Apomorphin
- Duodopa
- Tiefe Hirnstimulation



Apomorphin - Pharmakologie

- Chemisch ein Abkömmling von Morphin
- Pharmakologisch eine Substanz mit völlig anderen Eigenschaften
 - Weder analgetisch noch atemdepressiv
 - Auch nach langjähriger Anwendung keine Abhängigkeit und kein Wirkverlust



Apomorphin – Intermittierende Therapie

- Für Patienten mit bis zu 5 „Off“-Phasen täglich
 - Schnellstmögliche Behandlung von „Off“-Phasen
 - Wiederherstellung der Beweglichkeit in ca. 5 min
 - Für die Injektion gute Koordination erforderlich, die aber gerade in den Off-Phasen fehlt
- Fazit:
 - Sinnvoll für Betroffene, die eine bevorstehende Off-Phase frühzeitig wahrnehmen
- Patientengerechte Applikationsform für den Bedarfsfall: APO-go® Pen (3 ml, 10 mg/ml)





Apomorphin - Pumpentherapie

- Einleitung der Pumpentherapie stationär (in der Regel 2 – 3 Wochen)
- Als Schutz gegen Übelkeit und Erbrechen Gabe von Domperidon, z. B. Motilium 3x tgl. 10-20 mg
- Initial Reduktion der oralen Medikation um 50 %
- Beginn der Infusionstherapie mit 1 mg/h
- Dosiserhöhungsschritte +0,5 mg/h, aber nicht mehr als 1 mg/h täglich
- Bedarfsadaptiert zusätzliche Gabe von Bolus-Injektionen (per Pumpe) möglich



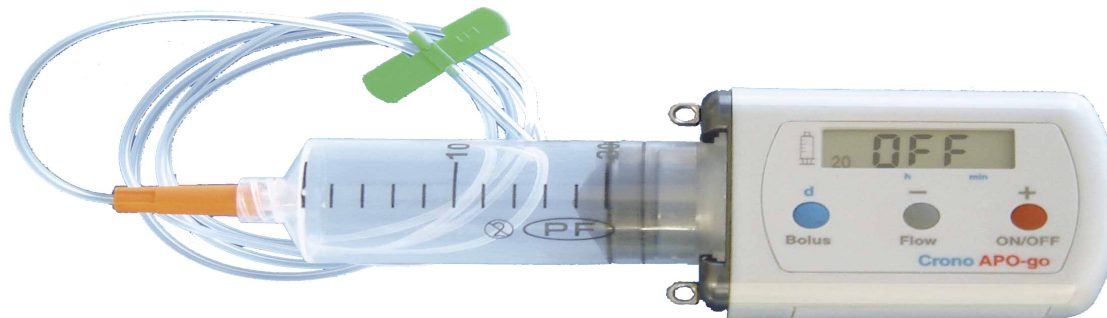
Apomorphin – Wirkung auf motorische Symptome

- Wirkeintritt nach 5 – 15 Minuten
- Wirkende nach 45 Minuten
- Verringerung der Zeit in Off-Phasen um 61 %
- Durchschnittliche Tagesdosis 72 mg
- L-Dopa-Reduktion durchschnittlich um 39 %



Apomorphin – Pumpenstrategie unterschiedliche Strategien

Apomorphin-Infusion nur während der Wachstunden	Kontinuierliche Apomorphin-Infusion 24 h/Tag
Tägliche Gesamtdosis 53 mg	Tägliche Gesamtdosis 132 mg
Reduktion der täglichen Off-Zeit 66 %	Reduktion der täglichen Off-Zeit 64 %
Standardtherapie	Nur bei signifikanten nächtlichen Symptomen





Apomorphin – Apomorphinpumpe als Monotherapie

- 72 % weniger Off-Zeiten
- 85 % weniger Dyskinesien
- Verminderung der Behinderung durch Dyskinesien um 65 %
- Keine signifikante Dosiserhöhung nach 9 Jahren
- Keine unerwarteten Langzeitnebenwirkungen, keine Toleranzentwicklung



Apomorphin – Unerwünschte Wirkungen

- Übelkeit, Erbrechen, orthostatische Hypotension
- Lokale Nodulibildung und Hautirritation (bei s.c.-Infusionstherapie)
 - Zur Vermeidung dieser Nebenwirkung:
 - Konzentration $\leq 5\text{mg/ml}$
 - Infusionsstelle mindestens 2x/Tag wechseln
- Psychosen (nicht mehr als bei anderen Anti-Parkinsonmedikamenten)
- Hämolytische Anämie (3 %)
- Keine kognitiven Einbußen
- Möglicherweise antidepressiver Effekt



Duodopa

- Historisches
- Praktisches Vorgehen
- Wirkung auf motorische Symptome
- Unerwünschte Wirkungen
- Indikation





Duodopa - Historisches

- 1986 Veröffentlichung erster Erfahrungen mit intraduodenalen L-Dopa-Infusionen
- Duodopa®: Produkt der Zusammenarbeit der Neurologischen Klinik und dem Institut für Galenische Pharmazie der Universität Uppsala in Schweden
- Duodopa®: Kombination aus L-Dopa (20 mg/ml) und Carbidopa (5 mg/ml)



Duodopa – Praktisches Vorgehen (1)

- Einleitung der Pumpentherapie stationär (2 Wochen)
- Duodopa - Pumpe, Jejunalkatheter, Duodopa-Kassetten
- In Probephase Applikation über Nasensonde
- Nach Probephase Anlage einer PEG und Platzierung eines Katheters im Duodenum
- Benötigte L-Dopa-Dosis sehr unterschiedlich, individuelle Dosisanpassung nach klinischem Effekt
- Therapiestart mit 1 mg/kg pro Stunde bzw. 75 % der benötigten oralen L-Dopa-Dosis
- Meist Anwendung als Monotherapie



Duodopa – Praktisches Vorgehen (2)

- Tagesdosis aus drei individuell eingestellten Dosen zusammengesetzt:
 - Morgendliche Bolusdosis (100-200 mg, Wirkeintritt nach 10-30 Minuten)
 - Kontinuierliche Erhaltungsdosis (20-200 mg/h)
 - Extra-Bolusdosen (in „Off“-Phasen zusätzlich 10-40 mg)



Duodopa – Wirkung auf motorische Symptome

- Reduktion der motorischen Fluktuationen
- Verbesserte Zeit im „on“
- Reduktion der Zeit im „off“
- Verbesserung des UPDRS-Scores (von 53 auf 35)
- Verbesserung der Lebensqualität
- Reduktion der Dyskinesiezeit und –intensität
- Aber:
 - „Off“-Perioden nach größeren eiweißreichen Mahlzeiten
 - „Off“-Perioden und Dyskinesieperioden bei Stress
 - Am späten Nachmittag/frühen Abend vermehrte „Off“-Symptome



Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung

Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Duodopa – Unterschiedliche Strategien

- Duodopa - Infusionen nur tagsüber
- Duodopa - Infusionen rund um die Uhr

- Verbesserung des Nachtschlafs durch nächtliche Duodopa -Therapie
- Keine Toleranzentwicklung
- Keine unerwarteten Langzeitnebenwirkungen



Duodopa – Unerwünschte Wirkungen

- **Technische Probleme**
 - Dislokation des Dünndarmkatheters mit der Folge motorischer Fluktationen bei Verlagerung der Sonde in den Magen
 - Verstopfung/Abknicken der Sonde
 - Brüche des PEG-Systems oder des Katheters
 - Nach PEG-Anlage Bauchschmerzen, Infektion und Absonderung von Magenflüssigkeit
 - Peritonitis (sehr selten)
 - Sekretion und Bildung von hypertrophischem Granulationsgewebe
- **Sonstige Nebenwirkungen**
 - Gleiche Nebenwirkungen wie bei Tablettherapie
 - Leichte Übelkeit und Appetitverlust, besonders zu Beginn der Therapie
 - Alpträume, Halluzinationen, Verwirrheitszustände
 - Dopaminerg-psychotische Nebenwirkungen seltener unter kontinuierlicher Infusion von Duodopa



Indikation für Apomorphin und Duodopa

- Schwere Parkinson-Erkrankung
- Gutes Ansprechen auf L-Dopa
- Lang anhaltende oder häufige unvorhersehbare „Off“-Phasen
- „Peak of dose“-Dyskinesien
- Mehr als 6 (-10) subkutane Apomorphin-Injektionen pro Tag notwendig
- Keine signifikante kognitive Einschränkung



Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung

Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Tiefenhirnstimulation

- Technik und Operation
- Wirkung auf motorische Symptome
- Unerwünschte Wirkungen
- Indikation



Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung

Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Tiefenhirnstimulation – Anatomische Zielorte

- Nucleus subthalamicus (STN) oder Globus pallidus (GPi) bei M. Parkinson
- Thalamus bei essentiellen Tremor



Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung

Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Tiefenhirnstimulation – Stereoaktische Operation

- Operation erfolgt bei vollem Bewusstsein
- Der Patient führt zur optimalen Positionierung der Stimulationselektrode wiederholt Bewegungen aus
- OP-Dauer bis zu 12-16 Stunden!



Tiefenhirnstimulation – Ablauf

- Neurologische Voruntersuchung
- Levodopa-Test
 - Patient muss grundsätzlich positiv auf L-Dopa ansprechen
- Absetzen der Medikation vor der OP
- Implantation
- Anpassung der Stimulation bzw. langsame Reduktion der Parkinson-Medikamente



Tiefenhirnstimulation – Wirkung auf motorische Symptome

- Vor allem wirksam gegen
 - Hyperkinesien / Dyskinesien
 - Tremor
 - Rigor, Akinese
- Weniger gut wirksam gegen
 - Dysarthrophonie
 - Gleichgewichtsstörungen, vegetative Störungen



Tiefenhirnstimulation – Unerwünschte Wirkungen

- 1-3 % Hirnblutungen, seltener auch Hirninfektionen
- Verschlechterung der Sprache
- Kopfschmerzen, Müdigkeit
- Bis zu 10 % psychische Veränderungen
 - Depressive Zustände (durch L-Dopa-Entzug oder zu hohe Erwartung)
 - Euphorische Zustände (stimulationsbedingt?)
 - Verwirrtheitszustände („Durchgangssyndrom“)
- Restless-Legs-Syndrom, „Kribbelgefühle“ (vorübergehend)



Tiefenhirnstimulation – Indikation

- Ansprechen auf L-Dopa-Präparat!
- Medikamentöse Therapie ausgereizt bei vorliegendem L-Dopa-Langzeit-Syndrom
- Keine Demenz oder aktuell vorhandene Psychose
- Keine schweren internistischen Begleiterkrankungen
- Biologisches Alter < 75 Jahre
- Keine Immunsuppressiva
- Keine Hirnatrophie oder chronische Durchblutungsstörung des Gehirns



Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung

Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

2. Neuere und ganz aktuelle Entwicklungen in der Therapie

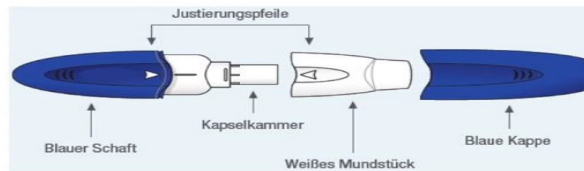


Inbrija® (L-Dopa zur Inhalation)

- Zulassung durch die EMA im September 2019
- Markteinführung in Deutschland 2022
- Bedarfs-/Notfallmedikation in OFF-Phasen als Zusatzmedikation zur Basismedikation mit L-Dopa (maximal 5 x tgl.)

Markteinführung Deutschland 2022: oral inhaliertes Levodopa

- 1 Dosis (84 mg = 2 x 42 mg) besteht aus 2 Levodopa-Kapseln
 - Jede Kapsel enthält 42 mg Levodopa
 - Jede Kapsel gibt 33 mg Levodopa ab
- Bis zu 5 mal pro Tag





LECIG-Pumpe

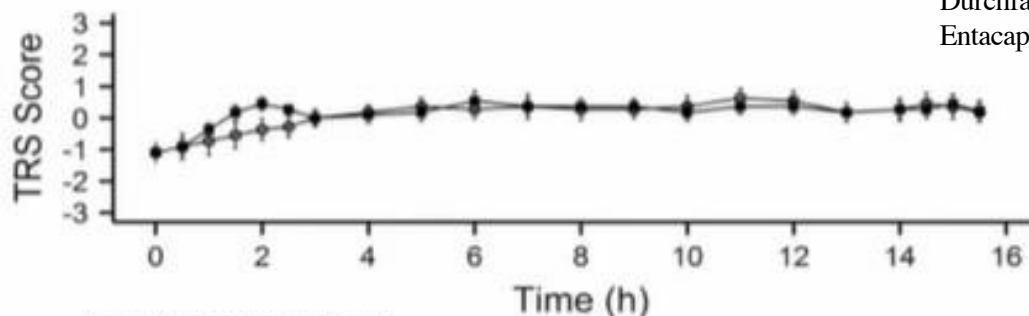
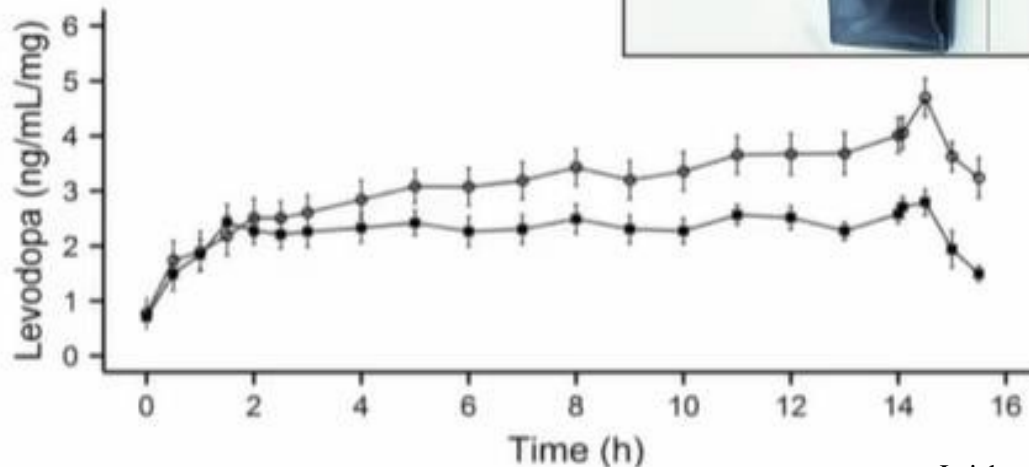
- Gleiches Prinzip wie DUODOPA-Pumpe, also intestinale Applikation von L-Dopa
- Neben Levodopa und Carbidopa zusätzlich mit COMT-Hemmer Entacapon Handelsname: Lecigon®
- Markteinführung/Zulassung in Deutschland 2021





LECIG Pumpe ist

- kleiner (152mmx55mm),
- leichter (230g)
- mit einer kleineren Patrone (47ml)



Leicht vermehrt
Durchfälle – NW von
Entacapon

In 1ml Gel:

20mg Levodopa/
20mg Entacapone/
5mg Carbidopa

Levodopa Konzentrationen
LCIG vs. LECIG: 35%
Dosisreduktion

Vergleichbare, klinische
Antwort

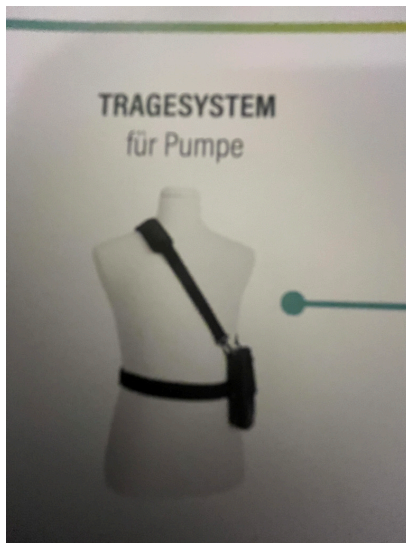


Treatment Response Score:
7 Punkt Score: -3: schwerer PD, 0 ON + 3 schwere Dyskinesien;



Subkutane Verabreichung von Levodopa

- Produodopa-Pumpe





Pro-Duodopa®

- Kontinuierliche Applikation von Levodopa (Foslevodopa/Foscarbidopa) subkutan
- Im Vergleich zur oralen Applikation von L-Dopa Verbesserung von morgendlicher Akinese
 - Vor Umstellung 77% der Patienten morgens akinetisch
 - Nach Umstellung nur noch 27%
- Schlaf ebenfalls gebessert
- Weniger Zeit im OFF und Verbesserung der Phasen im ON ohne störende Überbewegungen
- Hohe Dosierungen bis 4250 mg/Tag, Absetzen anderer Parkinsonmedikamente möglich (Monotherapie)
- Nachteil: Häufig Hautreaktionen





Produodopa- versus Duodopa/Lecig-Pumpe (1)

- Produodopa-Pumpe
 - Ähnlich wie Apomorphin subkutane Infusion
 - Keine Anlage einer Magensonde bzw. einer PEJ-Sonde
 - Somit deutlich weniger eingreifend
 - Aber: Hautreaktionen häufig
 - Zeit für die Einstellung relativ kurz (4 – 7 Tage)



Produodopa- versus Duodopa/Lecig-Pumpe (2)

- Duodopa-/Lecig-Pumpe
 - Notwendigkeit der Anlage einer Magensonde/PEJ-Sonde
 - Zeit für die Einstellung 10 – 14 Tage
- Oft technische Probleme
 - Dislokation des Dünndarm-katheters mit der Folge motorischer Fluktuationen bei Verlagerung der Sonde in den Magen
 - Verstopfung/Abknicken der Sonde
 - Brüche des PEG-Systems oder des Katheters
 - Nach PEG-Anlage Bauchschmerzen, Infektion und Absonderung von Magenflüssigkeit
 - Peritonitis (sehr selten)
 - Sekretion und Bildung von hypertrophischem Granulationsgewebe



Produodopa- versus Duodopa/Lecig-Pumpe (2)

- Großer Vorteil der Produodopa-Pumpe
 - Kein operativer Eingriff notwendig zur Anlage einer Magen- bzw. Dünndarmsonde
- Aber Hautreaktionen nicht selten!



Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung

Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Orales Apomorphin (KYNMOBI®)

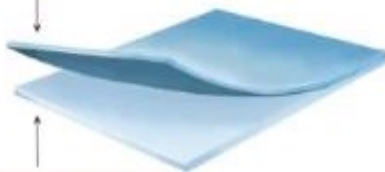
- Notfall-/Bedarfsmedikament in OFF-Phasen (ähnlich wie das orale L-Dopa-Präparat INBRIJA®)
- In den USA zugelassen seit 05/2020, Zulassung in Europa ausstehend





Apomorphin-Sublingualfilm (APL) – Formulierung und Applikation

pH modifier, flavoring agent
& permeation enhancer



apomorphine,
stabilisers &
plasticisers



Anleitung³

1. Trinken Sie Wasser (hilft, dass sich der Film leichter auflöst.)
 2. Lassen Sie den Film **unter Ihrer Zunge**, bis er sich vollständig aufgelöst hat.
 3. Kauen oder schlucken Sie den Film nicht; Versuchen Sie, Ihren Speichel nicht zu schlucken;
- Nehmen Sie bis zu **5 Dosen pro Tag im Abstand von mindestens 2 Stunden** ein

- Startdosis: **10 mg**
- Titration in **5 mg Schritten (bis zu 30 mg)** bis eine wirksame und verträgliche Dosis erreicht ist



2.

Dieses Medikament ist in Deutschland nicht zugelassen.*



Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung

Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

3. Ausblick



Künftige Therapieoptionen

- Feste Kombinationen verschiedener Wirkprinzipien in einer Tablette
- Bessere Retardformulierung von L-Dopa
- **Zell- und Gentherapien**





Rasagilin und Pramipexol in einer Tablette (P2B001)

- MAO-B-Hemmer und Dopaminagonist in einer Tablette
- In Phase 3 Studie bessere Wirksamkeit im UPDRS Total Score (Teil II + III) als seine Einzelkomponenten im Vergleich
- P2B001 verbessert Parkinsonsymptome ähnlich wie retardiertes Pramipexol, verursacht aber seltener orthostatische Hypotension und Tagesmüdigkeit
- Zulassung noch ausstehend





Einsatz dopaminerger Neurone (1)

- Chirurgische Transplantation der Dopaminproduzierenden Zellen in das Putamen
- Insgesamt 10 Patienten aus den USA und Kanada in dieser Phase 1-Studie
- Primäres Ziel Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit der DAO1-Zelltransplantation ein Jahr nach der Transplantation
- Sekundäres Ziel Bewertung des Nachweises des Überlebens der transplantierten Zellen und der motorischen Effekte nach einem und zwei Jahren nach der Transplantation





Einsatz dopaminerger Neurone (2)

- Ziel des Einsatzes authentischer dopaminerger Neurone ist es, die betroffenen Regionen des menschlichen Gehirns zu re-innervieren und den degenerativen Prozess umzukehren
- Hierdurch könnte die motorische Funktion wiederhergestellt werden





Adeno-assoziierte Viren (AAV)

- AAV liefern das GDNF-Gen (glial cell line-derived neurotrophic factor) an die Neuronen im Putamen
- Das führt zur Expression und Sekretion von GDNF-Protein in den von der Parkinsonerkrankung betroffenen Hirnregionen
- Langzeitexperimente mit AAV-GDNF zeigen, dass eine Regeneration von Mittelhirn-Neuronen und eine signifikante motorische Erholung bei Nagetieren und Affen gefördert werden kann
- Phase 1b Studie in den USA soll Sicherheit und vorläufige Wirksamkeit bewerten





Zusammenfassung

- Langjährig und gut etablierte Therapiestrategien vorhanden
 - für die beginnende Parkinsonerkrankung
 - für die fortgeschrittene Parkinsonerkrankung
- Seit kurzem zusätzliche Therapien möglich
 - Inhalatives L-Dopa
 - Subkutanen L-Dopa
 - Orales Apomorphin
- Ausblick
 - bessere L-Dopa-Retard-Formulierungen
 - feste Kombinationen verschiedener Wirkprinzipien
 - gentechnische regenerative Verfahren





Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung

Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

