

Schöne neue Welt

Autor(en): **Jenner, Peter**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Parkinson : das Magazin von Parkinson Schweiz = le magazine de Parkinson Suisse = la rivista di Parkinson Svizzera**

Band (Jahr): - **(2010)**

Heft 100: **100 : Jubiläums-Ausgabe : 25 Jahre Parkinson Schweiz : Bilanz und Perspektiven**

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-815479>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Schöne neue Welt

Das Gesicht der Parkinsonmedikamente verändert sich. Der Entwicklungstrend geht in Richtung der einzelnen Tablette, die viele Komponenten der Krankheit gleichzeitig behandelt. Peter Jenner* über die Zukunft der Wirkstoff-Forschung.

Die Behandlung der Parkinsonkrankheit ist im Wandel begriffen. Langsamer zwar, als viele Menschen mit Parkinson, deren Angehörige und Pflegepersonen sich dies wünschen. Aber gleichzeitig gibt es eindeutig eine Verschiebung der Schwerpunkte und eine sich beschleunigende Entwicklung, die sowohl zu einem verbesserten Einsatz vorhandener Therapien als auch zu Neuentwicklungen führt. Insgesamt geht der Trend dahin, eine neue Generation von Medikamenten hervorzubringen, die einerseits eine bessere Behandlung der motorischen und nichtmotorischen Symptome erlauben und die andererseits den Krankheitsverlauf längerfristig verändern können, indem sie neuroprotektiv oder sogar neurorestaurativ wirken.

Schritt nach vorne

Dopaminerge Medikamente wie Levodopa (L-Dopa) und Dopaminagonisten gibt es seit Anfang der 1970er-Jahre. Bis heute sind sie der Gold-Standard in der Parkinsontherapie – obwohl sie in der Langzeittherapie eine ganze Reihe unerwünschter Wirkungen wie beispielsweise Dyskinesien, Wirkungsschwankungen und Psychosen provozieren. Dennoch besteht ein Konsens darüber, dass die Art und Weise des Medikamenteneinsatzes der Schlüssel zu langfristiger Wirksamkeit und zur Vermeidung motorischer Komplikationen ist.

Das Hauptziel für künftige Therapien besteht darin, die Medikamente so kontinuierlich wie möglich zuzuführen und dies für die Patienten so prak-

tisch und einfach wie möglich zu gestalten, damit nicht so viele Tabletten geschluckt werden müssen. Entsprechende Entwicklungen begannen mit der subkutanen Apomorphin-Infusion und sie wurden in jüngerer Vergangenheit zur kontinuierlichen intraduodenalen Infusion von L-Dopa (Duodopa®) weiterentwickelt. Obwohl diese Entwicklungen massgebliche Fortschritte markieren, sind beide invasiven Techniken nicht für jeden Patienten geeignet und zudem verhältnismässig komplex in der Anwendung.

Die Aufmerksamkeit wurde deshalb auf einfache, kontinuierliche Therapiemethoden gelenkt. Beispielsweise auf Pflaster, welche die Wirkstoffe durch die Haut in den Körper übertragen. Solche Pflaster sind für gewisse Dopaminagonisten wie beispielsweise Rotigotin (Neupro®, transdermales Pflaster) oder Lisurid bereits zur Marktreife entwickelt worden.

Parallel zu diesen Entwicklungen werden auch immer mehr Tabletten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (sog. Retardpräparate) entwickelt. Solche «Einmal täglich»-Formulierungen gibt es derzeit bereits für die Dopaminagonisten Ropinirol (Requip Modutab®) und Pramipexol (Pramipexol ER®). Diese Medikamente vermindern die täglichen Fluktuationen in der Bewegungsfähigkeit und müssen nur einmal pro Tag eingenommen werden.

In naher Zukunft sollen überdies auch L-Dopa-Formulierungen zur oralen Einnahme zur Verfügung stehen, bei denen die Wirkstofffreisetzung



kontinuierlicher erfolgt als bei den bekannten Standardformen von Sinemet® und Madopar®. Ein Beispiel ist «IPX066», eine neue Retardtablette mit L-Dopa/Carbidopa. Das unter der Studien-Bezeichnung «APEX-PD» laufende Präparat soll eine deutlich bessere Wirksamkeit im Vergleich zu den vorhandenen Retardpräparaten bieten. Weitere Entwicklungen zielen darauf ab, dass die neuen L-Dopa-Formulierungen die Absorption im Darm verbessern und die L-Dopa-Spiegel im Plasma und im Gehirn über einen längeren Zeitraum hinweg aufrechterhalten.

Zudem befindet sich seit einiger Zeit auch ein L-Dopa-Pflaster in der Erprobung, das eine gleichmässige Freisetzung von L-Dopa über den ganzen Tag hinweg ermöglichen soll. Die rasche Verfügbarkeit eines solchen Pflasters ist deshalb so wünschenswert, weil L-Dopa wie eingangs erwähnt nach wie vor als der Gold-Standard der Anti-Parkinson-Therapie angesehen und von allen Patienten irgendwann gebraucht wird. Die kontinuierliche Wirkstofffreisetzung ist deshalb besonders wichtig, weil sie die Grundvoraussetzung für eine über den Tag anhaltende, gute Beweglichkeit und Mobilität darstellt.

Die neue Generation

Seit Ende der 1990er-Jahre ist bekannt, dass die Wirkung von oral verabreichtem L-Dopa durch COMT-Hemmer wie etwa Entacapon aktiviert werden kann, wobei der COMT-Hemmer zusammen

mit jeder Dosis L-Dopa eingenommen werden muss. Derzeit wird der neue COMT-Hemmer «BIA 3-202» klinisch getestet. Er soll nur noch eine Dosis (oder noch weniger) am Tag nötig machen, ohne dabei die Toxizität des früher erhältlichen Langzeitpräparats Tolcapon (Leberschädigungen) aufzuweisen. Ebenfalls zur klinischen Studie bereit steht eine neue Generation von Medikamenten wie «ACR325», welche die dopaminerge Funktion des

«Nun bleibt abzuwarten, ob die klinische Wirksamkeit insofern gegeben ist, dass tatsächlich der Krankheitsverlauf behandelt wird und nicht nur die Symptome.»

Gehirns stabilisieren sollen. Man erhofft sich von diesen Substanzen, dass sie Dyskinesien unterdrücken können, indem sie die Überaktivität der dopaminergen Funktion verhindern, die üblicherweise als Ursache für überschüssige Bewegungen angesehen wird.

In der Vergangenheit zielten die Entwicklungen der Pharmaforschung in aller Regel auf die Entdeckung/Herstellung von Wirkstoffen, von denen jeder jeweils eine einzelne Komponente einer Krankheit behandelt. Für komplexe Erkrankungen wie Parkinson bedeutet dies, dass zusätzliche Medikamente benötigt werden, sobald Symptome behandelt werden sollen, die nicht primär die Motorik betreffen. Die Folge dieser Entwicklung war, →



Schöne neue Welt

Das Gesicht der Parkinsonmedikamente verändert sich. Der Entwicklungstrend geht in Richtung der einzelnen Tablette, die viele Komponenten der Krankheit gleichzeitig



* **Peter Jenner** ist Direktor des Neurodegenerative Diseases Research Centre an der School of Health and Biomedical Sciences, King's College, London.

dass viele Patienten wahre Medikamenten-Cocktails einnehmen müssen – wobei die jeweiligen Wechselwirkungen der Medikamente untereinander nicht immer zweifelsfrei geklärt sind.

Daher findet aktuell ein Philosophiewandel statt, hin zur Entwicklung von Medikamenten mit Mehrfachwirkung, sodass möglichst alle Aspekte einer Krankheit mit nur einer einzigen Tablette behandelt werden können.

Ein Beispiel ist das Medikament Pardoprinox, das sich derzeit in einer Phase-III-Studie befindet. Dieses ist ein Dopaminagonist, wirkt aber auch als Serotoninagonist und Noradrenalinantagonist. Seine Wirkung gegen die Symptome der Parkinsonkrankheit ist nachgewiesen. Darüber hinaus erhofft man sich von diesem Medikament, dass es Psychosen verhindert, Dyskinesien hemmt und zugleich als Antidepressivum oder Angstlöser wirkt.

Grosse Hoffnung ruht auch auf dem Wirkstoff Safinamid, einer ebenfalls multifunktionellen Substanz, die als MAO-B-Hemmer die Wirkung von Dopamin erhöht und die Dopamin-Wiederaufnahme verbessert. Gleichzeitig kann es aber auch die Wirkung von Glutamat, einem weiteren Neurotransmitter im Gehirn, hemmen. Für Safinamid, in Kombination mit L-Dopa oder einem Dopaminagonisten, sind die positiven Effekte auf motorische Symptome bei Parkinson bereits nachgewiesen. Momentan laufen klinische Studien, die klären sollen, inwieweit es Dyskinesien vermindern und die kognitive Funktion verbessern kann.

Sowohl Safinamid als auch Pardoprinox spiegeln somit den aktuell wachsenden Trend wider, Medikamente zu entwickeln, die sowohl gegen die motorischen als auch gegen die nichtmotorischen Symptome von Parkinson wirksam sind.

Vielversprechende Trends

Erst seit verhältnismässig kurzer Zeit ist bekannt, dass bei der Parkinsonkrankheit neben dem dopaminergen System auch noch viele andere Neurotransmittersysteme im Gehirn direkt und indirekt vom pathologischen Prozess betroffen sind. Dabei handelt es sich unter anderem um die mit den Neurotransmittern Noradrenalin, Serotonin, Acetylcholin, Glutamat und Gamma-Aminobuttersäure (GABA) korrelierenden Systeme. Mit dieser Erkenntnis eröffnet sich ein Potenzial, die motorischen Symptome von Parkinson auf alternativen Wegen zu behandeln, bei denen die bei L-Dopa-Gabe üblichen Nebenwirkungen umgangen werden und die zugleich gegen die nichtmotorischen Symptome wirksam sind. Viele dieser Ansätze erwiesen sich in experimentellen Mo-

dellen als recht vielversprechend und für einige davon beginnen jetzt die klinischen Studien zur umfassenderen Bewertung. Es darf an dieser Stelle aber nicht verschwiegen werden, dass dies alles andere als einfach ist und dass es diesbezüglich auch schon so manche Enttäuschungen gegeben hat.

Hoffnung macht indes, dass einige neue Wirkstoffe wie beispielsweise Levetiracetam und Fipamezole bereits Phase-II-Studien durchlaufen und dabei bewiesen haben, dass sie L-Dopa-induzierte Dyskinesien vermindern können. Dabei wurde für diese zu den Adenosin-A2A-Antagonisten gehörenden Wirkstoffe auch festgestellt, dass sie bezüglich der Symptome vorteilhafte Wirkungen zeigen und dass sie die «On»-Zeit über die Wachstunden hinweg verlängern können, ohne Dyskinesien hervorzurufen. Mittlerweile befindet sich eine ganze Anzahl neuartiger Moleküle dieser Klasse in der Phase-II/III-Studie (Preladenant, ST-1535, BIIB014, SYN 115) und es liegen bereits Berichte über Verbesserungen der motorischen Funktionen vor. So wurde etwa die Phase-IIa-Studie (Dosisfindung) für Preladenant 2008 abgeschlossen. In der 12-wöchigen, placebo-kontrollierten, doppelblinden, internationalen Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffes bei 253 Parkinsonpatienten im frühen und mittleren Krankheitsstadium mit motorischen Fluktuationen und Dyskinesien ermittelt. Unter Beibehaltung der bisherigen Medikation erhielten die Patienten entweder zusätzlich Preladenant (1, 2, 5 oder 10 mg, zwei Mal täglich) oder zusätzlich ein Scheinmedikament (zwei Mal täglich). Dabei reduzierten sowohl die 5-mg- als auch die 10-mg-Dosis die Off-Zeiten nach Firmenangaben signifikant ohne Zunahme von Dyskinesien (Quelle: www.medicalnewstoday.com, 25.11.2008).

Andere Forscher untersuchen derzeit, ob ein neuer Glutamat-Antagonist, der die mGluR5-Rezeptoren stimuliert, Dyskinesien bei Parkinson unterdrücken kann. Die Entwicklung solcher Medikamente erfolgt insbesondere mit dem Ziel, Überbewegungen zu reduzieren, ohne die Beweglichkeit zu verschlechtern. Sie führen zur Abschwächung von Glutamat, einem Überträgerstoff im Gehirn. Es wird angenommen, dass eine Überaktivität des glutamatergen Systems für Überbewegungen bei Parkinsonpatienten mitverantwortlich ist. Die bisherigen Resultate der entsprechenden Phase-II-Studie geben Anlass zur Hoffnung, denn bisher sieht es so aus, als wirke die Substanz, ohne jene Nebenwirkungen zu provozieren, an denen die Zulassung anderer bisher getesteter Glutamatantagonisten stets gescheitert war. Alle diese Neuentwicklungen werden hoffentlich das

Arsenal an Medikamenten zur Bekämpfung der Parkinsonsymptome erweitern. Es bleibt allerdings abzuwarten, wie viele der Substanzen den Entwicklungsprozess bis zum Ende durchstehen und dann tatsächlich auch als Standard-Medikamente eingesetzt werden können.

Eine langwierige Suche

Das endgültige Ziel für die Zukunft der medikamentösen Parkinsontherapie besteht natürlich darin, Medikamente zu finden, die den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen, also verzögern oder sogar umkehren können. Leider blieb die Suche bisher erfolglos – was aber nicht bedeutet, dass die Pharmafirmen aufgeben hätten. Im Gegenteil wird in vielen Bereichen der Forschung viel dafür getan, endlich jene Mechanismen aufzuklären zu können, die zum Absterben der Nervenzellen bei Parkinson führen. Sind diese Prozesse bekannt, wird man wohl auch einen Weg finden, den fatalen Mechanismus zu unterbinden respektive umzukehren.

Bei der Suche nach den Ursachen der Parkinsonerkrankung werden viele Spuren verfolgt, bei denen unter anderem Pramipexol, Coenzym Q10, grünem Tee, Vitamin D, Kreatin und Inosin (einer Urea-Vorstufe) Bedeutung zugesprochen wird. Aber auch virale Vektoren, gentherapeutische Ansätze, zellbasierte Therapien und die Stammzellforschung sorgen immer wieder für Schlagzeilen und nähren die Hoffnung für eine bessere Zukunft.

Zusätzlich gibt es auch ganz neue, medikamentenbasierte Ansätze. Diese scheinen ebenfalls attraktiv, mit dem klaren Vorteil, dass einige davon bereits zur Prüfung in klinischen Studien bereitstehen. So wird etwa versucht, den erkannten Zusammenhang zwischen L-Typ-Calciumkanälen und dem Verlust an dopaminergen Neuronen (siehe PARKINSON 94/2009) zu beeinflussen, und zwar durch den Einsatz von Calcium-Antagonisten wie Isradipin, das bereits für die Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen verwendet wird. In Laborstudien zeigte Isradipin vielversprechende Ergebnisse bezüglich einer möglichen neuroprotektiven Wirkung. Diese sollen nun in klinischen Studienprogrammen näher untersucht werden.

Eine andere Hoffnung ruht auf Exendin-4, einem 1992 von Dr. John Eng im Speichel der seltenen nordamerikanischen Krustenechse Gila Lizard entdeckten Hormon. Dieses wird bereits als Medikament gegen Typ-2-Diabetes eingesetzt und verfügt über sehr interessante pharmakologische Wirkungen. In experimentellen Parkinsonmodellen scheint es dopaminerge Neuronen gegen schädliche Toxine

schützen zu können und das sogar in einer Art und Weise, dass bereits eingetretene Schädigungen bis zu einem gewissen Grad rückgängig gemacht werden können (neurorestaurative Wirkung). Anfang August 2010 begann in London die Suche nach geeigneten Patienten, damit in einer ersten klinischen Studie genauer untersucht werden kann, ob Exendin-4 das Fortschreiten der Parkinsonkrankheit möglicherweise verzögern oder gar aufhalten kann.

Und schliesslich sorgt ein Medikament, das aus der traditionellen chinesischen Medizin abgeleitet ist, für Aufregung. Für Cogane™ – ein kleines Molekül, das ins Gehirn vordringt und dort die Pro-

«Alle Neuentwicklungen werden das Arsenal an Anti-Parkinson-Medikamenten nachhaltig erweitern. Es bleibt aber abzuwarten, wie viele der Wirkstoffe den Entwicklungsprozess bis zum Ende durchstehen.»

duktion von Wachstumsfaktoren stimuliert (GDNF, BDNF), welche wiederum die Regeneration dopaminergener Neuronen stimulieren – ist kürzlich in einem Primatenmodell der Parkinsonkrankheit nachgewiesen worden, dass es die motorischen Funktionen verbessert. Cogane wurde auch bereits bei Parkinsonpatienten eingesetzt und erwies sich bislang als sicher. Nun bleibt abzuwarten, ob die erhoffte klinische Wirksamkeit insofern gegeben ist, dass der Wirkstoff tatsächlich den Krankheitsverlauf behandelt und nicht nur die Symptome.

Das Kleingedruckte

Dieser kurze Überblick über die laufende Entwicklung der medikamentösen Forschung zur Parkinsonkrankheit zeigt die Highlights in der derzeitigen Suche nach neuen Behandlungsstrategien auf und dient ausschliesslich der Aufklärung und Information. Bitte beachten Sie, dass für keine der genannten Substanzen, Medikamente in Entwicklung, zusätzlichen Einsatzgebiete bestehender Medikamente und weiteren Elemente bislang die Zulassung der zuständigen Behörden für einen Verkauf vorliegt. Keine der Substanzen ist bislang für die Therapie erhältlich. Dennoch ermutigen uns die in verschiedene Richtungen laufenden Forschungen. Sie nähren die Hoffnungen, dass künftig Behandlungskonzepte möglich werden, die den Patienten eine bessere Lebensqualität beschere, indem sie eine grössere Mobilität bei weniger Nebenwirkungen ermöglichen und auch eine wirksamere Therapie der nichtmotorischen Symptome erlauben. ■