Morbus Parkinson – verzögert freigesetztes Amantadin reduziert Dyskinesien

Mit einer neu entwickelten, verzögert freigesetzten Amantadin-Formulierung lassen sich Dyskinesien bei Morbus Parkinson offenbar gut lindern. Darauf deuten Ergebnisse einer Pilotstudie mit 121 Patienten.

Amantadin wurde lange Zeit als Therapeutikum zum Therapiestart bei frisch diagnostizierten Parkinson-Patienten verwendet, allerdings ist auch die Wirksamkeit gegen Dyskinesien gut bekannt. Der NMDA-Rezeptorantagonist dämpft das glutamaterge System, das nach langjähriger L-Dopa-Therapie oft überaktiv ist. Forscher um Dr. Rajesh Pahwa von der Universität in Kansas City haben nun eine neu entwickelte Amantadin-Formulierung in einer klinischen Studie geprüft. Abends eingenommen, soll sie den Wirkstoff am folgenden Tag langsam abgeben. Wirkstoffspitzen werden dabei vom frühen Morgen bis zum Mittag – die Zeit, in der am häufigsten Dyskinesien auftreten – erreicht. Abfallende Konzentrationen am Abend sollen dafür sorgen, dass der Schlaf durch das Medikament nicht beeinträchtigt wird.

Teilnehmer der Studie waren Patienten unter L-Dopa mit täglich mindestens 30-minütigen Dyskinesiephasen in der Zeit zwischen 9.00 Uhr morgens und 4.00 Uhr nachmittags. Sie bekamen über 25 Wochen hinweg entweder das Amantadinpräparat (ADS-5102) in einer Dosierung von 340 mg oder Placebo einmal täglich am Abend vor dem Schlafengehen. Erfasst wurden primär Änderungen

auf der Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS, maximal 104 Punkte).

Die Patienten waren im Schnitt 65 Jahre alt, seit neun Jahren an Parkinson erkrankt und benötigten seit etwas mehr als sieben Jahren L-Dopa. Die Tagesdosis lag mittlerweile bei rund 860 mg.

Dyskinesien um 40% reduziert

Zu Beginn der Therapie lag der Wert auf der Dyskinesieskala bei rund 40 Punkten. Mit der Amantadin-Formulierung ging er rasch (innerhalb von zwei Wochen) um rund 15 Punkte zurück und blieb dann konstant. Unter Placebo sank der Wert lediglich um 6 Punkte. Nach zwölf Wochen lag die Differenz zwischen Placebo und Amantadin bei 7,9 Punkten, zum Studienende bei 9,3 Punkten ($p = 0,0008$). Mit Amantadin sank der Wert auf der Dyskinesieskala innerhalb von 24 Wochen um 40%, mit Placebo um 16%.

Nach zwölf Wochen war zudem die Zeit mit behindernden Dyskinesien in der Amantadin-Gruppe um 3,2 Stunden und in der Placebogruppe um 1,6 Stunden pro Tag zurückgegangen, zum Studienende ließ sich eine Reduktion von je 3,3 und 1,9 Stunden beobachten. Off-Phasen gingen unter Amantadin in den

ersten drei Monaten um 0,6 Stunden zurück, mit Placebo nahmen sie um 0,3 Stunden zu, auch dieses Ergebnis veränderte sich kaum bis zum Therapieende. Schließlich verlängerte sich die dyskinesiefreie On-Zeit mit ADS-5102 um 3,6 Stunden (Placebo: 0,9 Stunden).

Mit der Amantadin-Formulierung verbesserten sich der klinische Gesamteindruck sowie der Wert auf der UPDRS-Parkinson-Skala (Part IV) signifikant gegenüber Placebo. Die Schlafdauer wurde hingegen nicht beeinträchtigt.

Halluzinationen, Ödeme, Stürze

Als Nebenwirkungen traten unter Amantadin vermehrt Halluzinationen, periphere Ödeme und Benommenheit auf (bei jeweils rund 25 % der Patienten), auch Verstopfung und Stürze (bei jeweils 16 %) wurden häufiger beobachtet. Die Halluzinationen wurden vor allem im ersten Therapiemonat beobachtet und führten nicht zum Therapieabbruch. Insgesamt 21 % der Patienten unter Amantadin und 7 % unter Placebo brachen die Therapie wegen unerwünschter Wirkungen ab.

Die Forscher um Pahwa stellen eine rasche und anhaltende antidyskinetische Wirkung der neuen Formulierung fest. Das Präparat wird derzeit vom Unternehmen Adamas Pharmaceuticals entwickelt.

Thomas Müller, Springer Medizin

Emerging Science Session. Pahwa R et al. ADS-5102 (amantadine-HCl) extended-release capsule reduced levodopa-induced dyskinesia (LID) in the phase 3 EASE LID study. 68. AAN-Kongress, Vancouver, 15. – 21.4.2016

Neuer Wirkstoff lindert Spätdyskinesien

Eine Behandlung mit Valbenazin reduziert Neuroleptika-induzierte Spätdyskinesien. In einer Phase-III-Studie gingen die Beschwerden um etwa ein Drittel zurück.

Spätdyskinesien mit Zuckungen und abnormalen Bewegungen von Zunge, Lippen, Kiefern sowie Extremitäten sind keine Seltenheit nach langjähriger Dopaminrezeptorblockade, wie sie bei den meisten Patienten mit Schizophrenie nötig ist. Häufig persistieren die Symptome

auch nach dem Absetzen der Medikation, wirksame antidyskinetische Therapien sind bisher nicht zugelassen.

Ärzte um Dr. Robert Hauser von der Universität in Tampa, Florida, stellten Daten einer Phase-III-Studie mit dem Wirkstoff Valbenazin vor. Die Substanz

blockiert den präsynaptischen vesikulären Monoamintransporter Typ 2 (VMAT2) und senkt damit reversibel die Dopaminfreisetzung an den Nervenendigungen. D2-Dopaminrezeptoren und der VMAT1 sind nicht betroffen, was unerwünschte Wirkungen in anderen, nicht für Dyskinesien ursächlichen dopaminergen Systembereichen verhindern soll. „Die Substanz hat auch ein günstiges pharmakokinetisches Profil und ermöglicht eine einmal tägliche Einnahme ohne Aufbauraten“, erläuterte Hauser.