

Timo Myöhänen

Valoa Parkinsonin tautia muokkaavien lääkehoitojen tutkimuksessa?

GLP-1-agonistit myös Parkinsonin taudin hoitoon?

The New England Journal of Medicine (NEJM) julkaisi huhtikuussa 2024 mielenkiintoisen tutkimuksen, jossa licksenatidi, diabeteksen hoitoon käytettävä GLP-1-reseptorin agonisti, sai aikaan tilastollisesti merkitsevän muutoksen Parkinsonin tautia sairastavien motorisiin oireisiin toisen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa (1). Kahden toista kuukauden monikeskustutkimukseen osallistui 156 potilasta, joista 78:aa hoidettiin licksenatidilla. Tutkimuksen päätyttyä licksenatidia saaneiden potilaiden motorista toimintaa mittaava MDS-UPDRS III -pistemäärä oli jopa karvan verran parantunut (−0,4 pistettä), kun taas lumelääkeryhmässä pistemäärä oli heikentynyt 3,04 pistettä. Licksenatidin vaikutus MDS-UPDRS III -pistemäärään säilyi ainakin kahden kuukauden ajan samana kuin heti lääkkeen antamisen päätyttyä. Lumelääke ja licksenatidiryhmissä toki käytettiin tavallisia Parkinsonin taudin lääkehoitoja, kuten levodopaa, dopamiiniagonisteja tai MAO-B:n estäjiä, eli ihan ilman lääkkeitä lumelääkeryhmääkään ei jätetty. Tutkimukseen ei valikoitu diabetesta sairastavia Parkinsonin tauti -potilaita, eikä lääkkeen teholla ollut korrelaatiota veren glukoosi- tai insuliinipitoisuuteen. Kuten tavallisesti GLP-1-agonisteja käytettäessä iso osa tutkimushenkilöistä raportoi haittavaikutuksena pahoinvointia, joka kuitenkin johti harvoin lääkityksen keskeyttämiseen.

Tutkimuksen tulokset ovat iloinen valonpilkahdus Parkinsonin taudin kulkua muokkaavien lääkkeiden kehityksen tunnelissa, jossa ei

viime aikoina ole juuri muuta valoa näkynyt kuin vastaan tulevan junan valo. Aika tietysti näyttää, onko kolmen pisteen ero merkittävä potilaan päivittäisen toiminnan kannalta ja kuinka teholle käy pitkällä aikavälillä. Sairauden kulkua muokkaavalle hoidolle olisi kuitenkin suuri tarve, sillä Parkinsonin taudin esiintyvyys näyttää tasaisesti lisääntyvän länsimaissa (2). Tilanne läpimurron osalta ei kuitenkaan ole ko-

vin rohkaiseva, sillä vuoden 2024 tilaston mukaan maailmalla oli käynnissä vain kolme sairauden kulkua muokkaavaan hoitoon tähtäävää kliinistä tutkimusta (3). Näissä oli tutkimuslääkkeinä toinen GLP-1-agonisti (eksenatidi), lysosomit toimintaan vaikuttava GBA-aktivaattori eli yskän-

lääke ambroksoli ja mikrobihoito *Lactobacillus acidophiluksella*. Toisen vaiheen tutkimuksissa erilaisia sairauden kulkua muokkaavia lääkeneaihoita on sentään 35, mutta huolestuttavaa on, että ensimmäisen vaiheen tutkimuksia on käynnissä vain 22.

Kuten edellä mainitustakin huomataan, licksenatidi ei ole ensimmäinen GLP-1-agonisti Parkinsonin taudin kliinisissä tutkimuksissa, vaan ensimmäisenä ja eniten näistä lääkkeitä on Parkinsonin taudin hoidossa testattu eksenatidia. Ensimmäinen pieni Parkinson-potilaskoe tehtiin jo vuonna 2013, jolloin 20 Parkinson-potilasta käytti eksenatidia 12 kuukauden ajan. Tulokset olivat lupaavia, sillä eksenatidiryhmän motorinen pistemäärä oli jopa hieman parantunut 12 kuukauden aikana, kun taas lumeryhmässä tauti oli edennyt (4). Sama havainto saatiin seuraavassa toisen vaiheen tut-

kimuksessa, mutta 12 viikon lääkkeettömän kauden jälkeen motorinen pistemäärä alkoi jälleen heikentyä (5). Tämä viittaisi siihen, että GLP-1-agonistien vaikutustapa ja teho vaativat pysyvää lääkitystä Parkinsonin taudin hoidossa, mikä lienee oletettavaakin.

Miksi juuri inkretiinimimeetit ovat näytäneet lupaavilta Parkinsonin taudin hoitotutkimuksissa ja näyttävät suojaavan Parkinsonin taudilta epidemiologisen tutkimuksen perusteella (6)? Diabeteksen hoidossa GLP-1-agonistien mekanismi on selkeä, sillä ne matkivat elimistön oman inkretiinin toimintaa ja lisäävät glukoosiriippuvaisesti insuliinieritystä haimasta. Parkinsonin taudin yhteydessä toimintamekanismi on epäselvempi, etenkin kun vaikutus ei näytä välittyvän insuliini- tai glukoosipitoisuuksien muutosten kautta. Inkretiinimimeeteistä ainakin liksisenatidi ja eksenatidi pystyvät pääsemään veri-aivoesteeseen läpi (7). Lääkkeiden lyhyt puoliintumisaika (2–4 tuntia) voisi selittää lääkkeen jatkuvan antamisen tarpeen.

GLP-1-reseptoreita löytyy myös eri puolilta aivoja, ja niiden fysiologinen tehtävä näyttäisi liittyvän enemmän glukoositasapainon ja ruokahalun hallintaan (8). Prekliinisten tutkimusten perusteella liksisenatidi voisi lisätä neurogeneesiä, vähentää neuroinflammaatiota ja haitallisten sytokiiniin eritystä sekä estää apoptoosia, etenkin erilaisissa Parkinsonin taudin malleissa (9–11). Ehdotettuja mekanismeja on sen verran paljon, että niistä voi melkein valita

itselleen sopivimman (12). Tai ehkäpä GLP-1-agonistien teho Parkinsonin taudin hoidossa perustuukin tällaiseen monivaikutukseen? Yleisimmin vaikutusmekanismiksi ehdotetaan tulehdusta vähentävää vaikutusta aivoissa, mutta kun otetaan huomioon, kuinka moni tulehdukseen kohdentunut lääkekehitys on epäonnistunut Parkinsonin taudin hoidossa, tämä ei liene ainoa vaikutustapa.

Aivan yhtä voittokulkua GLP-1-agonistien kokeellinen käyttö Parkinsonin taudin hoidossa ei ole ollut, sillä eksenatidin pitkävaikutteisempi muoto, NLY01, ei saanut aikaan käytösmuutoksia 36 viikon käytön aikana (13). Lisäksi liksisenatidikaan ei juuri vaikuttanut Parkinsonin taudin päivittäisen toiminnan mittareihin, ei-motorisiin oireisiin tai levodopan tarpeeseen, joten vaikutus hermosolujen tuhoutumiseen ja sitä kautta taudin etenemiseen on vielä epäselvä. Kolmannen vaiheen tutkimus on kuitenkin suunnitteilla, joskaan ei vielä aloitettu, joten toivottavasti tulevaisuudessa tiedämme enemmän liksisenatidin tehosta Parkinsonin taudin hoidossa. ■



TIMO MYÖHÄNEN, farmakologian professori
Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Timo Myöhänen: Luottamustoimet (Suomen Farmakologiyhdistys, varapuheenjohtaja, hallituksen jäsen; Lääketutkimussäätiö, hallituksen jäsen), muut sidonnaisuudet (Polku Therapeutics, perustajajäsen ja tieteellinen neuvonantaja)

KIRJALLISUUTTA

1. Meissner WG, Remy P, Giordana C, ym. Trial of lixisenatide in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2024;390:1176–85.
2. Willis AW, Roberts E, Beck JC, ym. Incidence of Parkinson disease in North America. *NPJ Parkinsons Dis* 2022;8:170.
3. McFarthing K, Buff S, Rafaloff G, ym. Parkinson's disease drug therapies in the clinical trial pipeline: 2024 update. *J Parkinsons Dis* 2024;14:899–912.
4. Aviles-Olmos I, Dickson J, Kefalopoulou Z, ym. Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease. *J Clin Invest* 2013;123:2730–6.
5. Athauda D, MacLagan K, Skene SS, ym. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:1664–75.
6. Brauer R, Wei L, Ma T, ym. Diabetes medications and risk of Parkinson's disease: a cohort study of patients with diabetes. *Brain* 2020;143:3067–76.
7. Salameh TS, Rhea EM, Talbot K, ym. Brain uptake pharmacokinetics of incretin receptor agonists showing promise as Alzheimer's and Parkinson's disease therapeutics. *Biochem Pharmacol* 2020;180:114187.
8. Trapp S, Brierley DI. Brain GLP-1 and the regulation of food intake: GLP-1 action in the brain and its implications for GLP-1 receptor agonists in obesity treatment. *Br J Pharmacol* 2022;179:557–70.
9. Hunter K, Hölscher C. Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis. *BMC Neuroscience* 2012;13:33.
10. Yun SP, Kam T-I, Panicker N, ym. Block of A1 astrocyte conversion by microglia is neuroprotective in models of Parkinson's disease. *Nature Med* 2018;24:931–8.
11. Liu W, Jalewa J, Sharma M, ym. Neuroprotective effects of lixisenatide and liraglutide in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *Neuroscience* 2015;303:42–50.
12. Bassil F, Fernagut P-O, Bezard E, ym. Insulin, IGF-1 and GLP-1 signaling in neurodegenerative disorders: targets for disease modification? *Prog Neurobiol* 2014;118:1–18.
13. McGarry A, Rosanbalm S, Leinonen M, ym. Safety, tolerability, and efficacy of NLY01 in early untreated Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2024;23:37–45.