

bung von Opioiden bei nicht Tumorassoziierten Schmerzen sehr restriktiv gehandhabt. Nachdem aber eine Reihe von Studien gezeigt hatte, dass Opioide auch bei neuropathischen Schmerzen wirksam sind – sei es im Rahmen einer Polyneuropathie oder einer postzosterischen Neuralgie –, werden Opioide zunehmend therapeutisch eingesetzt. Dies führt, insbesondere in den Vereinigten Staaten, wo Opioide einen

hohen Anteil des Marktes bei Drogenabhängigen ausmachen, zu zunehmenden Problemen. Der Einsatz von Opioiden in der Langzeittherapie sollte auf Patienten beschränkt werden, bei denen die übliche Schmerztherapie mit trizyklischen Antidepressiva oder Carbamazepin bzw. Pregabalin nicht wirksam ist, nicht vertragen wird oder kontraindiziert ist. Wenn Opioide verschrieben werden, müssen die Patienten engma-

schig kontrolliert werden, insbesondere um Dosissteigerungen rechtzeitig zu erfassen.

Quelle

Hoffman EM, et al. Association of long-term opioid therapy with functional status, adverse outcomes, and mortality among patients with polyneuropathy. JAMA Neurol 2017;74:773–9.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Sekundär progrediente multiple Sklerose

Simvastatin reduziert die Hirnatrophie und verbessert zum Teil kognitive Funktionen

In einer randomisierten Studie, deren Ergebnisse 2014 und 2017 publiziert wurden, führte eine 24-monatige Behandlung mit hoch dosiertem Simvastatin bei Patienten mit sekundär progredienter multipler Sklerose zu einer Reduktion der Hirnatrophie sowie des Behinderungsgrades und verbesserte einige kognitive neuropsychiatrische Parameter und die Lebensqualität.

Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Hintergrund

Es gibt verschiedene Verlaufsformen der multiplen Sklerose (MS). Die häufigste Form ist die schubförmige MS mit Remissionen. Eine seltene Form ist die primär progrediente MS. Bei einem Teil der Patienten mit schubför-

miger MS kann diese sekundär in eine progrediente MS übergehen, bei der eine langsame Verschlechterung der neurologischen Ausfälle besteht und es aufgepfropft immer noch zu einzelnen Krankheitsschüben kommen kann. Die immunmodulatorische Therapie, die bei der schubförmigen MS gut wirksam und etabliert ist, ist bei der sekundär progredienten MS deutlich weniger wirksam. Einige der Immunsuppressiva sind sogar unwirksam. Daher besteht eine dringende Notwendigkeit, weitere therapeutische Ansätze zu finden.

Simvastatin ist nicht nur ein Cholesterinsenker, sondern hat auch pleiotrope Effekte im Zentralnervensystem. Deswegen wurde in England im Jahr 2008 eine randomisierte Studie zum Nutzen einer hohen Dosis von Simvastatin bei Patienten mit sekundär progredienter MS begonnen.

Studiendesign

Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, die zwischen 2008 und 2011 durchgeführt wurde und in die Patienten mit einer sekundär progredienten

MS eingeschlossen wurden (Tab. 1). Sie erhielten über einen Zeitraum von zwei Jahren entweder 80 mg/Tag Simvastatin oder Placebo.

Der primäre Endpunkt der Studie war das Ausmaß der Hirnatrophie, gemessen mit wiederholten Kernspintomographien. Sekundäre Endpunkte waren kognitive Funktionen, gemessen mit dem National Adult Reading Test, Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence, Graded Naming Test, Birt Memory and Information Processing Battery und Visual Object and Space Perception Battery. Die Funktion des Frontalhirns wurde mit dem Frontal Assessment Battery and Paced Auditory Serial Addition Test erfasst und psychiatrische Auffälligkeiten mit der Hamilton Depression Rating Scale und dem Neuropsychiatric Inventory Questionnaire. Die Lebensqualität wurde mit der 36-Item Short Form Survey (SF-36) Version 2 untersucht. Die Untersuchungen erfolgten nach 12 und 24 Monaten.

Ergebnisse

Der erste Teil der Studie mit den Ergebnissen zur Hirnatrophie wurde 2014 publiziert [1]. In die Studie wurden 140 Teilnehmer eingeschlossen. Die Patienten waren im Mittel 51 Jahre alt und 70% waren Frauen. Etwa 20% hatten noch in den letzten 24 Monaten erkennbare Schübe. Die MS bestand im Mittel seit 20 Jahren. Die sekundär progrediente Verlaufsform bestand im Mittel seit sechs bis sieben Jahren. In den MR-Aufnahmen ergab sich eine signifikant reduzierte Zunahme der Hirnatrophie in der Simvastatin-Gruppe und

Tab. 1. Studiendesign [ClinicalTrials.gov]

Erkrankung	Sekundär progrediente multiple Sklerose
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit von Simvastatin zur Reduktion der Hirnatrophie
Studientyp/Phase	Intervention/Phase II
Studiendesign	Randomisiert, parallel, verblindet, Placebo-kontrolliert
Eingeschlossene Patienten	140
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Simvastatin 80 mg (n = 70) • Placebo (n = 70)
Primärer Endpunkt	Zerebrale Atrophie und Entzündungsherde (mittels quantitativer MRT-Analyse)
Sponsor	Imperial College London
Studienregister-Nr.	NCT00647348 (ClinicalTrials.gov)

MRT: Magnetresonanztomographie

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

eine 43%ige Reduktion der noch auftretenden MS-Schübe (s. Psychopharmakotherapie 2014;21:224).

In der zweiten Analyse, die 2017 publiziert wurde [2], zeigten 45% der Patienten beim Studieneinschluss bereits eine gestörte Funktion der Frontalhirnfunktion und zwischen 10% und 33% der Patienten Einschränkungen des verbalen und nichtverbalen Gedächtnisses. Über die Zeit hinweg verschlechterten sich beide Funktionen signifikant. Für die meisten kognitiven Parameter ergab sich kein Nutzen von Simvastatin. Die Lebensqualität war allerdings in Bezug auf die physische Komponente des

SF-36 in der Simvastatin-Gruppe signifikant besser.

Kommentar

Die MS-STAT-Studie bei 140 Patienten mit sekundär progredienter MS zeigt einen signifikanten Effekt einer hohen Dosis von Simvastatin im Vergleich zu Placebo für das Fortschreiten der Hirnatrophie, für die Reduktion der noch verbleibenden Krankheitsschübe und für die Lebensqualität. Auf den Gesamtbehinderungsgrad und eine Vielzahl von kognitiven Parametern hatte die Therapie keinen Einfluss. Obwohl Simvastatin sehr gut vertragen wurde, sind

die absoluten Therapieeffekte so gering, dass es zweifelhaft ist, ob diese Therapie den Patienten tatsächlich nützt.

Quellen

1. Chataway J, et al. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2014;383:2213–21.
2. Chan D, et al. Effect of high-dose simvastatin on cognitive, neuropsychiatric, and health-related quality-of-life measures in secondary progressive multiple sclerosis: secondary analyses from the MS-STAT randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16:591–600.

Prof. Dr. H.-C. Diener, Essen

Morbus Parkinson

Diabetes-Medikament auf Abwegen

In einer Phase-I-Studie konnten für das Inkretinmimetikum Exenatid positive Effekte auf die motorischen Symptome bei Parkinson-Patienten gezeigt werden. Ob jedoch die Krankheitsprogression aufgehalten wird oder ob es sich dabei nur um eine Linderung der Symptome handelt, ist bisher unklar.

Zu den größten Herausforderungen in der Parkinson-Forschung gehört die Entwicklung von Neuroprotektiva oder krankheitsmodifizierenden Substanzen, die die Krankheitsprogression stoppen oder zumindest verlangsamen können. In einer monozentrischen randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-I-Studie mit 62 Patienten konnten diese Effekte nun erstmalig erzielt werden – mit einem Medikament, das bisher zur Therapie von Typ-2-Diabetes zugelassen ist, nämlich Exenatid. Bewiesen werden konnte allerdings nicht, ob die Substanz wirklich die Entstehung bzw. das Fortschreiten der Krankheit beeinflusst oder nur langfristige Symptome mildert. Zumindest hielten die Effekte auch nach Absetzen der Behandlung an.

Studie

Eingeschlossen wurden Patienten unter dopaminergem Medikament mit Wearing-off-Phänomenen und einem Krankheitsstadium $\leq 2,5$ auf der Hoehn-Yahr-Skala unter Medikation. Demenzkranke und Diabetiker durften nicht teilnehmen.

Die Patienten erhielten einmal wöchentlich 2 mg Exenatid oder Placebo für 48 Wochen, der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung in der MDS-UPDRS-III (motorische Untersuchung, Unified Parkinson's disease rating scale der Movement Disorder Society) 12 Wochen nach Ende der Therapie (=Woche 60). Sekundäre Endpunkte waren alle Kategorien der MDS-UPDRS unter Medikation und Werte auf verschiedenen anderen Skalen zur Beurteilung der Krankheitschwere bei Parkinson-Patienten (z.B. Mattis dementia rating scale). Außerdem wurden die Rate an unerwünschten Ereignissen sowie Laborwerte überprüft.

Ergebnisse

In Woche 60 wurde in der Exenatid-Gruppe eine Verbesserung um einen Punkt auf der MDS-UPDRS-III erzielt, die Vergleichsgruppe verzeichnete eine Verschlechterung um 2,1 Punkte. Dies entsprach einer adjustierten Differenz von $-3,5$ Punkten (95%-Konfidenzintervall $-6,7$ bis $-0,3$; $p=0,0318$) zugunsten von Exenatid.

In anderen Kategorien der UPDRS oder auch der Mattis Dementia Rating Scale, MADRS usw. konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Auch die Rate an Nebenwirkungen war vergleichbar und es war kein Unterschied in der Lebensqualität festzustellen.

Weitere Untersuchungen notwendig

Präklinische Studien haben bereits gezeigt, dass Exenatid möglicherweise Einfluss auf pathologische Mechanismen hat, die bei der Entstehung von Morbus Parkinson eine Rolle spielen – unter anderem Entzündungshemmung, neurotrope Effekte und Anregung der Neurogenese. Ob die Effekte in der vorliegenden Studie jedoch wirklich durch eine Erhaltung dopaminergener Neurone zustandekommen oder ob nur eine bessere Verwertung der dopaminergen Medikation erreicht wird, ist bisher unklar. Sollte sich Exenatid in weiteren Studien tatsächlich als innovative Parkinsontherapie erweisen, bleibt zu hoffen, dass dies nicht wie schon bei anderen Wirkstoffen zuvor zum Indikations-Hopping mit beträchtlichem Preisanstieg führt.

Quelle

Athauda D, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)31585-4 [Epub ahead of print].

*Solvejg Langer,
Stuttgart*