

## Parkinson-Krankheit



## Lixisenatid bei früher Parkinson-Krankheit

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Mit einem Kommentar des Autors

**In einer randomisierten Phase-II-Studie bei Patienten mit früher Parkinson-Krankheit führte eine Therapie mit Lixisenatid, einem GLP-1-Rezeptor Agonisten, nach zwölf Monaten zu einem geringeren Fortschreiten der motorischen Behinderung als Placebo. Die Therapie war jedoch mit häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden. Längere und größere Studien sind jetzt erforderlich, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lixisenatid bei Menschen mit einer beginnenden Parkinson-Krankheit zu untersuchen.**

Die Therapie der Parkinson-Krankheit erfolgt rein symptomatisch. Neuroprotektive Ansätze, welche die Krankheitsprogression verlangsamen, sind bisher gescheitert [3]. Lixisenatid ist ein Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptor-Agonist, der zur Behandlung des Diabetes mellitus zugelassen ist. In einem Mausmodell der Parkinson-Krankheit zeigte die Substanz neuroprotektive Eigenschaften.

### Studiendesign

In der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie LIXIPARK wurde die Wirkung von Lixisenatid auf das Fortschreiten der motorischen Behinderungen bei Personen mit beginnender Parkinson-Krankheit untersucht. Patienten, bei denen die Parkinson-Krankheit vor weniger als drei Jahren diagnostiziert wurde, die eine stabile Dosis von Medikamenten zur symptomatischen Therapie (z. B. Levodopa oder Dopaminagonisten) erhielten und die keine motorischen Komplikationen aufwiesen, wurden nach dem Zufallsprinzip auf die tägliche subkutane Gabe von Lixisenatid oder Placebo randomisiert. Die Behandlung erfolgte für zwölf Monate, gefolgt von einer zweimonatigen Auswaschphase. Lixisenatid oder eine äquivalente Menge Placebo wurde zunächst über 14 Tage

in einer Dosis von 10 µg pro Tag verabreicht, dann wurde die Dosis für den Rest des zwölfmonatigen Zeitraums auf 20 µg pro Tag erhöht.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Werte auf der Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Teil III, ermittelt im On-Zustand, also in der wirksamen Phase der symptomatischen Therapie. Die Skala reicht von 0 bis 132, wobei höhere Werte eine ausgeprägtere motorische Behinderung anzeigen. Zu den sekundären Endpunkten gehörten andere MDS-UPDRS-Teilergebnisse nach 6, 12 und 14 Monaten sowie die Levodopa-Äquivalentdosis.

### Ergebnisse

Insgesamt wurden 156 Personen eingeschlossen (78 je Therapiegruppe). Die Werte auf der MDS-UPDRS Teil III lagen bei Studienbeginn in beiden Gruppen bei etwa 15 Punkten. Nach zwölf Monaten betrug die Veränderung des MDS-UPDRS-III-Werts gegenüber dem Ausgangswert

- in der Lixisenatid-Gruppe -0,04 Punkte, was eine Verbesserung anzeigt, und
- in der Placebo-Gruppe +3,04 Punkte, was auf eine Verschlechterung hinweist.

Die Differenz betrug 3,08 Punkte mit einem 95%-Konfidenzintervall (KI) von 0,86 bis 5,30 ( $p = 0,007$ ).

Nach 14 Monaten, nach der zweimonatigen Auswaschphase, wurden die mittleren motorischen MDS-UPDRS-Scores im medikamentenfreien Zustand, also am Ende eines wirksamen Intervalls der symptomatischen Therapie ermittelt. Sie betragen 17,7 (95%-KI 15,7–19,7) in der Lixisenatid-Gruppe und 20,6 (95%-KI 18,5–22,8) in der Placebo-Gruppe. Die anderen Ergebnisse der sekundären Endpunkte unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen.

Nebenwirkungen wurden von 86 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe und 71 % in der Placebo-Gruppe berichtet. Bei 71 % bzw. 32 % wurde ein Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen. Gastrointestinale Nebenwirkungen traten unter Lixisenatid häufiger auf als unter Placebo, nämlich Übelkeit bei 46 % versus 12 % der Patienten, Erbrechen bei 13 % versus 3 % und gastroösophagealer Reflux bei 8 % versus 1 %. Bei 36 % der Patienten, die Lixisenatid erhielten, musste die Dosis wegen Nebenwirkungen reduziert werden.

### Kommentar

Dies ist eine aufsehenerregende Studie, die zu vielen kontroversen Kommentaren in der Parkinson-Szene geführt hat. Grundlage der Studie war die Beobachtung, dass GLP-1-Agonisten neuroprotektive Eigenschaften haben und neben ihrer Wirkung auf den Glucosestoffwechsel auch entzündungshemmende Eigenschaften besitzen [4]. In präklinischen Modellen der Parkinson-Erkrankung waren GLP-1-Agonisten ebenfalls wirksam. Die hier durchgeführte Studie zeigt, dass es unter dem GLP-1-Agonisten Lixisenatid zu einem Stillstand der Parkinson-Krankheit kommt, während die Erkrankung unter Placebo fortschreitet. Der absolute Unterschied in der verwendeten Skala ist allerdings sehr gering und es ist fraglich, ob er klinisch bedeutsam ist. Die Beobachtung bezieht sich allerdings bisher nur auf ein

Jahr, sodass nicht bekannt ist, ob sich die Stabilisierung der Erkrankung unter der Gabe des GLP-1-Agonisten auch langfristig nachweisen lässt. Ein weiteres Problem sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Hier stehen ganz im Vordergrund Übelkeit und Erbrechen. Ursache ist wahrscheinlich, dass für diese Studie die höchste zugelassene Dosis von Lixisenatid verwendet wurde, die auch in den Studien zum Diabetes mellitus schlecht toleriert wurde.

Die LIXIPARK-Studie muss in den Kontext anderer Studien mit GLP-1-Agonisten gestellt werden. Eine 48-monatige

doppelblinde Studie mit Exenatid zeigte ähnliche Effekte wie in dieser Studie [1]. Die daraufhin durchgeführte große Studie mit lang wirksamem pegyliertem Exenatid war allerdings negativ [2]. Ein endgültiges Urteil über eine mögliche Langzeitwirkung von GLP-1-Agonisten bei beginnender Parkinson-Erkrankung erfordert große und über lange Zeiträume angelegte Studien.

#### Quelle

Meissner WG, et al (LIXIPARK Study Group). Trial of lixisenatide in early Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2024;390(13):1176–85.

#### Literatur

1. Athauda D, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:1664–75.
2. McGarry A, et al. 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.
3. Morris HR, et al. The pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet* 2024;403:293–304.
4. Reich N, Hölscher C. The neuroprotective effects of glucagon-like peptide 1 in Alzheimer's and Parkinson's disease: an in-depth review. *Front Neurosci* 2022;16:970925.

## Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

### Erholsamer Schlaf mit schnellfreisetzendem Melatonin

Leoni Burggraf, Hamburg

**Ein- und Durchschlafstörungen sind bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS ein weit verbreitetes Problem. Das Risiko einer Chronifizierung ist hoch und damit auch die Gefahr gesundheitlicher Beeinträchtigungen. Reichen schlafhygienische Maßnahmen nicht aus, um eine verbesserte Schlafqualität zu erreichen, steht jetzt auch ein schnellfreisetzendes Melatonin in pharmazeutischer Qualität zur Verfügung, das bei einer Pressekonferenz der Firma Medice vorgestellt wurde.**

Schlaf ist ein hochkomplexer Vorgang, den unser Körper benötigt, um sich zu regenerieren, neue Zellen zu bilden, das Gedächtnis zu konsolidieren sowie Emotionen zu regulieren. Treten Schlafstörungen wie eine Insomnie über einen längeren Zeitraum auf, ist die Gefahr physischer und psychischer Beeinträchtigungen hoch. Bei rund der Hälfte aller Kinder und Jugendlichen mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung lassen sich Ein- und Durchschlafstörungen detektieren [1]. Die Ursachen reichen von mit einer ADHS einhergehenden Verschiebungen im Tag-Nacht-Rhythmus über begleitende Ängste und Depressionen, hin zu einem erhöhten Medienkonsum und fehlen-

den Ritualen. Obwohl die Schlafprobleme so häufig auftreten, werden sie nur selten adäquat behandelt. Um den körpereigenen Schlaf-Wach-Rhythmus zu unterstützen und zu stabilisieren, können eine effektive Schlaf- und Medienhygiene sowie eine rhythmisierende Medikation mit Melatonin zielführend sein.

#### Wenn eine gute Schlafhygiene nicht ausreicht

Zu einer effektiven und guten Schlafhygiene zählen unter anderem ein geregelter Tagesablauf mit regelmäßigen Zubettgeh- und Aufstehzeiten, Einschlafrituale sowie eine ruhige Schlafumgebung. Unterstützung für die Eltern bei der Etablierung von Schlafroutinen

bietet zum Beispiel die Smartphone-App hiPanya. Sie vermittelt zudem pädagogische Inhalte zum Thema Schlaf und verschafft einen Einblick in die Schlafgewohnheiten der Kinder.

Reichen diese Maßnahmen nicht aus, um die Schlafprobleme zu verbessern, kann eine ergänzende rhythmisierende Medikation mit Melatonin zum Einsatz kommen. Hierfür sollte schnellfreisetzendes Melatonin angewendet werden, wie *Prof. Dr. Carmen Schröder, Strasbourg, Frankreich*, aufzeigte. Im Gegensatz zu verzögert freisetzendem Melatonin ist es in der Lage, neben einer verkürzten Einschlafzeit und erhöhten Gesamtschlafzeit auch eine Vorverschiebung der Schlafphasen zu induzieren.

#### Schlafphasen stabilisieren mit schnellfreisetzendem Melatonin

Neu zugelassen für die Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren mit einer ADHS, sowie zur kurzfristigen Therapie von Jetlag bei Erwachsenen, ist das schnellfreisetzende Melatonin Melozzan® [3] (Kasten). Drei unterschiedliche Wirkstärken ermöglichen eine individuelle und flexible Dosierung. Die Einnahme erfolgt rund 30 bis 60 Minuten vor dem Zubettgehen. Dabei kann die Tablette als Ganzes geschluckt oder in Wasser aufgelöst werden. Unabhängig