

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*