

Subanalyse bestätigt: Antidiabetikum könnte gerade jüngeren Parkinsonpatienten helfen

12.12.18 - Bereits im Vorjahr hatte eine randomisierte, placebokontrollierte Studie gezeigt, dass Exenatid, ein GLP-1-Agonist zur Behandlung des Diabetes mellitus, motorische Symptome bei Parkinsonpatienten signifikant verbesserte. Eine kürzlich veröffentlichte Subgruppenanalyse dieser Studie zeigte nun, dass der Effekt zwar über alle Studiengruppe zu beobachten war. Das beste motorische Therapie-Ansprechen zeigte sich aber bei Patienten mit tremordominantem Parkinson-Phänotyp. Zudem sprachen ältere Patienten und Patienten mit einer Krankheitsdauer von über zehn Jahren weniger gut an als jüngere Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer.

Die Parkinsonerkrankung ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung, an der etwa 2-3% der über 65-Jährigen erkranken [1]. „Seit 1990 hat sich weltweit die Zahl der an Parkinson erkrankten Menschen mehr als verdoppelt“, so Univ.-Prof. Dr. med. Werner Poewe, Direktor der Neurologie der Universitätsklinik Innsbruck, mit Verweis auf eine vor zwei Jahren erschienene systematische Analyse der Krankheitslast [2]. „Das macht die Suche nach krankheitsmodifizierenden Therapien besonders dringlich.“

Die bisherige medikamentöse Therapie mit herkömmlichen Parkinson-Medikamenten ist in erster Linie auf den Ausgleich des Dopaminmangels bzw. die Wiederherstellung des sensiblen Gleichgewichts aller neurologischen Botenstoffe ausgerichtet. Im letzten Jahr machte eine von der Michael-J.-Fox-Stiftung („Michael J Fox Foundation for Parkinson’s Research“) finanzierte doppelblinde placebokontrollierte Studie Hoffnung darauf, dass Exenatid, ein sogenannter GLP-1-Agonist, der als Antidiabetikum zugelassen ist, eine effektive Therapie zur Symptomverbesserung bei Morbus Parkinson darstellt. Nervenschützende Eigenschaften des GLP-1-Agonisten könnten über die Stimulierung der GLP-1-Rezeptoren vermittelt werden. GLP-1-Rezeptoren befinden sich nicht nur im Magen-Darm-Trakt, wo die Substanz antidiabetische Wirkung entfaltet, sondern auch im Gehirn. Dort scheint es zur Stabilisierung dopaminerger Neuronenverbindungen zu kommen und somit zur anhaltenden Verbesserung der Parkinson-Symptome.

In der Studie [3] wurden 62 Patienten mit moderater Parkinsonerkrankung randomisiert. Die Patienten waren im Alter von 25-75 Jahren und wiesen ein Parkinsonstadium nach Hoehn/Yahr von 1-2 auf (leichte Symptomatik). Vor Studieneinschluss waren sie durchschnittlich sechs Jahre mit symptomatischen Parkinson-Medikamenten behandelt worden. Unter dieser Therapie hatte sich aber ein „wearing-off“-Effekt (Nachlassen der Wirkung) eingestellt. Die Verumgruppe erhielt randomisiert einmal wöchentlich 2 mg Exenatid als subkutane Injektion zusätzlich zur bisherigen medikamentösen Therapie, die Kontrollgruppe erhielt ebenfalls weiter die Standardtherapie sowie Placebo-Injektionen. Nach 48 Wochen wurde Exenatid/Placebo beendet. Primäres Untersuchungsziel waren Veränderungen im dritten bzw. dem motorischen Teil der MDR-UPDRS-Punkteskala („Movement Disorders Society Unified Parkinson’s Disease Rating Scale Part III“) nach insgesamt 60 Wochen. Zwölf Wochen nach Absetzen von Exenatid zeigte die Verumgruppe eine Verbesserung in der motorische MDS-UPDRS-Subskala von +1,0 - wohingegen es in der Placebogruppe zu einer Verschlechterung von -2,1 Punkten gekommen war (der mittlere adjustierte Unterschied betrug 3,5 Punkte und war statistisch signifikant).

Kürzlich wurde nun eine Posthoc-Analyse [4] dieser Studie publiziert, die das vielversprechende Ergebnis weiter untersuchte: Sie sollte klären, ob es Patientenmerkmale gibt, die ein Ansprechen der Therapie mit Exenatid vorhersagen lassen, und ob die Therapieeffekte von Exenatid in verschiedenen Patienten-Subgruppen vergleichbar sind. Die Subgruppen umfassten eine Klassifizierung nach Alter, motorischem Phänotyp, also dem motorischen Erscheinungsbild der Erkrankung, der Erkrankungsdauer und Schwere der Erkrankung.

Im Ergebnis zeigten sich in allen Subgruppen umfassende Verbesserungen der motorischen, aber auch der nichtmotorischen Symptome. Die Patienten profitierten auch hinsichtlich der Kognition und der Lebensqualität. Das beste motorische Therapie-Ansprechen zeigten Patienten mit tremordominantem Parkinson-Phänotyp und niedrigeren Scores des zweiten Teils des MDR-UPDRS (dieser umfasst motorische Fähigkeiten, z.B. Sprechen, Speichelfluss, Kauen/Schlucken, Ankleiden, Körperpflege, Handschrift, Drehen im Bett, Aufstehen aus dem Sitzen, Gehen/Gleichgewicht und „Freezing“/Gangblockaden). Allerdings sprachen ältere Patienten und Patienten mit einer Krankheitsdauer von über zehn Jahren weniger gut auf die Therapie an als jüngere Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer.

Die Daten zur Wirksamkeit von Exenatid bei der Parkinson-Krankheit sind von großem Interesse, da sie auf einen völlig neuartigen Wirkmechanismus mit Bezug zur Insulin-Signaltransduktion hinweisen,“ erklärt Prof. Poewe. Dennoch sind weitere Studien erforderlich, um einen möglichen krankheitsmodifizierenden Effekt sicher nachzuweisen.“

Publikationen

[1] Poewe W, Seppi K. Insulin signalling: new target for Parkinson’s treatments? Lancet 2017; 390(10103): 1628-30

[2] GBD 2016 Parkinson’s Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson’s disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2018 Nov;17(11):939-953

[3] Athauda D, Maclagan K, Skene SS et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson’s disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; 390(10103): 1664-75

[4] Athauda D, Maclagan K, Budnik N et al. Post hoc analysis of the Exenatide-PD trial-Factors that predict response. Eur J Neurosci 2018 Aug 2. doi: 10.1111/ejn.14096. [Epub ahead of print]

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN) sieht sich als neurologische Fachgesellschaft in der gesellschaftlichen Verantwortung, mit ihren über 9.500 Mitgliedern die neurologische Krankenversorgung in Deutschland zu sichern. Dafür fördert die DGN Wissenschaft und Forschung sowie Lehre, Fort- und Weiterbildung in der Neurologie. Sie beteiligt sich an der gesundheitspolitischen Diskussion. Die DGN wurde im Jahr 1907 in Dresden gegründet. Sitz der Geschäftsstelle ist Berlin. www.dgn.org

Präsident: Prof. Dr. med. Gereon R. Fink Stellvertretende Präsidentin: Prof. Dr. med. Christine Klein
Past-Präsident: Prof. Dr. med. Ralf Gold Geschäftsführer: Dr. rer. nat. Thomas Thiekötter
Geschäftsstelle: Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin, Tel.: +49 (0)30 531437930, E-Mail: info@dgn.org

Originalpublikation:

Athauda D, Maclagan K, Budnik N et al. Post hoc analysis of the Exenatide-PD trial-Factors that predict response. Eur J Neurosci 2018 Aug 2. [Epub ahead of print]

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ejn.14096>