

Auf der Suche nach neuen Therapien bei Ataxien

Stimulation des Nikotinrezeptors ist keine Option

Fragestellung: Die Autoren untersuchen die Wirksamkeit von Vareniclin in der Therapie der Spinozerebellären Ataxie vom Typ 3 (SCA3).

Hintergrund: Unverändert gibt es für die ganz überwiegende Mehrzahl der Heredoataxien keine sicher wirksame medikamentöse Therapie. Es gibt mehrere Fallbeschreibungen, die einen positiven Effekt von Vareniclin bei Betroffenen mit verschiedenen Typen von Heredoataxien (Friedreich Ataxie, SCA3, SCA14 und Fragiles X Tremor-Ataxie-Syndrom) beschreiben. Vareniclin ist als Medikament zur Raucherentwöhnung zugelassen. Unter anderem erhöht Vareniclin das Risiko von Herzinfarkten und Herzrhythmusstörungen.

Vareniclin ist ein partieller Agonist an einem Nikotinrezeptor, der für die suchterzeugende Wirkung von Nikotin mitverantwortlich gemacht wird. Diskutiert wird weiterhin eine antiglutamaterge und damit neuroprotektive Wirkung des Medikaments, weshalb es einen Effekt bei neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich der Heredoataxien haben könnte.

Patienten und Methodik: In einer randomisierten Doppelblindstudie, die zunächst als Cross-over-Studie angelegt wurde, wurden initial insgesamt 20 Patienten mit einer genetisch gesicherten spinozerebellären Ataxie vom Typ 3 (SCA3) untersucht. Die Hälfte der Patienten erhielt Vareniclin in einer Dosis von 1 mg zweimal täglich, die andere Hälfte Placebo. Das Studienmedikament wurde über vier Wochen langsam eindosiert und dann für weitere vier Wochen gegeben. Primäre Outcome-Parameter waren ein klinischer Ataxie-Score (SARA,

Scale for the Rating and Assessment of Ataxia), ein Nine-Hole-Peg-Test, der 25-Fuß-Gehtest und ein Depressionsfragebogen (BDI, Beck-Depressions-Inventar). Die Parameter wurden vor Medikamentengabe und nach achtwöchiger Gabe erhoben.

Ergebnisse: Die häufigste Nebenwirkung war Übelkeit. Eine Patientin mit vorbestehender Spastik und leichter Parese zeigte eine Zunahme der Paresen, was zum Studienabbruch führte. Die Zahl aller Studienabbrucher war vergleichsweise hoch mit 5/10 in der Placebogruppe und 2/10 in der Verumgruppe. Das angestrebte Cross-over konnte daraufhin nicht mehr durchgeführt werden. In die Analyse gingen jeweils 9/10 Patienten in beiden Studienarmen ein, wobei bei den Studienabbruchern die zum Zeitpunkt des Abbruchs erhobenen Parameter analysiert wurden. Im Vergleich von Vor- und nach Einnahme des Studienmedikaments wird eine signifikant stärkere Verbesserung für die SARA-Subscores Gangataxie, Standataxie und Diadochokinese sowie für den 25-Fuß-Gehtest und den BDI in der Verum-Gruppe beschrieben. Die Änderung des SARA-Gesamtscores war zwischen beiden Gruppen nicht signifikant verschieden ($p = 0,06$).

Schlussfolgerungen: Die Autoren diskutieren, dass Vareniclin in der Behandlung der SCA3 einen positiven Effekt hat. Danach bessern sich insbesondere die Standataxie und Gangataxie. Aufgrund der oben genannten Nebenwirkung raten die Autoren jedoch von der Gabe von Vareniclin bei vorbestehenden Spastik, Hinterstrangerkrankung und Polyneuropathie, aber auch bei verlängerten 25-Fuß-Gehtest, zum jetzigen Zeitpunkt ab.

Zesiewicz TA, Greenstein PE, Sullivan KL et al. A randomized trial of varenicline (Chantix®) for the treatment of spinocerebellar ataxia type 3. *Neurology* 2012; 78: 545–50

Kommentar: Dass die vorliegende Studie mit ihrer großen Zahl an Studienabbruchern und damit verhindertem Cross-over-Design es geschafft hat, in einer so hoch angesehenen Zeitschrift wie *Neurology* veröffentlicht zu werden, ist nicht zu verstehen. In der Placebogruppe haben nur 50% der Patienten den Studienendpunkt nach acht Wochen erreicht.

Bei genauerer Betrachtung der Verum- und der Placebogruppen fällt weiterhin auf, dass der Schweregrad der Ataxie in der Placebogruppe deutlich höher war als in der Verumgruppe, auch wenn das nur für den Nine-Hole-Peg-Test signifikant wird. Sieht man sich die Ergebnisse genauer an, zeigen beide Gruppen einen klaren Trend zur Verbesserung.

Wenn ich die Ergebnistabelle richtig lese, ist es sogar so, dass sich der SARA-Subscore für die Standataxie in der Placebogruppe signifikant mehr als in der Verumgruppe verbessert hat. Insgesamt sind damit die beschriebenen positiven Effekte von Vareniclin bei der SCA3 wenig überzeugend und bedürfen weiterer Überprüfung. Einschränkend kommt darüber hinaus die Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen mit zunehmenden Lähmungen bei entsprechend vorbestehender Symptomatik hinzu. Eine Gabe von Vareniclin im Rahmen eines individuellen Heilversuchs kann deshalb zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden.

Dagmar Timmann-Braun, Essen