

ringerem Ausmaß auch durch CYP3A4 metabolisiert. CYP2C9 ist polymorph, das heißt, die individuelle Metabolisierungsfähigkeit hängt vom CYP2C9-Genotyp ab. Die Dosierung von Siponimod erfolgt deshalb entsprechend dem Ergebnis einer Genotypisierung, die vor Therapiebeginn an einem Wangenabstrich vorgenommen wird:

- 2 mg Erhaltungsdosis empfohlen für schnelle (Genotypen *1*1 und *1*2) und intermediäre Metabolisierer (Genotyp *2*2)
- 1 mg reduzierte Erhaltungsdosis empfohlen für intermediäre (Genotyp*1*3) und schlechte Metabolisierer (Genotyp*2*3)
- Bei schlechten Metabolisierern vom Genotyp*3*3 (ca. 0,5 % der Patienten) ist Siponimod kontraindiziert

Frühe Umstellung bei SPMS-Progression

Der Progress beginnt fließend ohne klare Indexepisode. Die Diagnose der SPMS erfolgt rein klinisch; eine Progression sollte vor allem bei Patienten in Betracht gezogen werden, deren Behinderungsprogression nicht durch die klinische Krankheitsaktivität erklärbar ist. Bei Bestätigung der Verdachtsdiagnose sollte der Patient rasch auf Siponimod umgestellt werden, riet Prof. Dr. Lisa Klotz, Münster. Zur Diagnose-Unterstützung wurde der Fragebogen „MSProDiscuss“ entwickelt. Darin werden Kernvariablen aus den drei Hauptbereichen der Progression – Krankheitsaktivität, Symptome und klinische Auswirkungen in den letzten sechs Monaten – zur SPMS abgefragt und mit einem Scoring-Algorithmus

bewertet. Die Ergebnisse werden durch ein Ampelsystem angezeigt: grün: keine Progression; gelb: möglicherweise eine Progression; rot: wahrscheinlich eine Progression.

Quelle

Prof. Dr. Lisa Klotz, Münster, Prof. Dr. Dr. Sven G. Meuth, Münster, Priv.-Doz. Dr. Olaf Hoffmann, Potsdam; Presseworkshop „Wir mischen die Karten in der SPMS-Therapie neu“, München, 10. Februar 2020, veranstaltet von Novartis Pharma GmbH.

Literatur

1. Gold R, et al. Efficacy of siponimod in secondary progressive multiple sclerosis patients with active disease: The EXPAND study subgroup analysis. ECTRIMS 2019; P750 [Poster].
2. Kappos L, et al., for the EXPAND clinical investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet 2018;391:1263–73.

Sekundär-progrediente multiple Sklerose



Neues Einsatzfeld für bekannte Neuroprotektiva?

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

Die Charakteristika von Amilorid, Fluoxetin und Riluzol sind aus anderen, jeweils eigenen Indikationen bekannt. Wegen eines bekannten neuroprotektiven Potenzials wurden sie nun in einer randomisierten, Placebo-kontrollierte Phase-IIb-Studie in Hinblick auf eine mögliche Wirksamkeit für die Therapie der sekundär-progredienten multiplen Sklerose geprüft.

Bei der multiplen Sklerose (MS) werden zwei Verlaufstypen unterschieden. Bei der schubförmigen MS spielt die Demyelinisierung zentraler Bahnsystem im Gehirn und Rückenmark eine Rolle. Bei der sekundär-progredienten multiplen Sklerose (SPMS) kommt es dagegen zu einer axonalen Schädigung und Neurodegeneration. Die Autoren identifizierten drei zugelassene Arzneistoffe, die in präklinischen Modellen der Neurodegeneration in der Lage waren axonale Schäden zu verhindern: ein Diuretikum (Amilorid), einen selektiven Serotonin-

Wiederaufnahmehemmer (Fluoxetin) und Riluzol, eine Substanz zur Therapie der amyotrophen Lateralsklerose. Ziel der SMART-MS-Studie (Multiple sclerosis – secondary progressive multi-arm randomisation trial) war es, zu prüfen, ob diese Arzneistoffe bei der sekundär progredienten MS eine neuroprotektive Wirkung entfalten können.

Studiendesign und -ergebnis

Es handelte sich um eine mehrarmige, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-IIb-Studie an 13

MS-Zentren im Vereinigten Königreich. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 25 bis 65 Jahren mit SPMS, die keine immunmodulatorische Behandlung erhielten und einen EDSS(Extended disability status scale)-Score zwischen 4,0 und 6,0 hatten. Die Teilnehmer wurden zu Beginn der Studie nach dem Zufallsprinzip (1:1:1:1) randomisiert und erhielten zweimal täglich eine orale Behandlung mit 5 mg Amilorid, 20 mg Fluoxetin, 50 mg Riluzol oder Placebo für insgesamt 96 Wochen. Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung des Hirnvolumens (PBVC [percentage brain volume change]) im MRT von der Eingangsmessung bis zu Woche 96.

Zwischen Januar 2015 und Juni 2016 begannen 445 Patienten die Behandlung mit Amilorid (n=111), Fluoxetin (n=111), Riluzol (n=111) oder Placebo (n=112). Die Patienten waren im Mittel 55 Jahre alt und die MS bestand im Mittel seit 20 Jahren. Der mittlere EDSS-Wert betrug 6,0.

Für den primären Endpunkt wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei aktiven Behandlungs-

gruppen und Placebo gefunden. Das Hirnvolumen nahm in allen vier Gruppen um durchschnittlich 1,3 bis 1,4 % ab. Als adjustierte Mittelwertdifferenz gegenüber Placebo ergab sich für Amilorid 0,0 % (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] -0,4 bis 0,5; $p=0,99$), für Fluoxetin -0,1 % (95%-KI -0,5 bis 0,3; $p=0,86$) und für Riluzol -0,1 % (95%-KI -0,6 bis 0,3; $p=0,77$). Die Studie war auch für die sekundären Endpunkte negativ. Die Inzidenz schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen war gering und in allen Studiengruppen ähnlich: zehn Patienten in der Amilorid-Gruppe, sieben in der Fluoxetin-Gruppe, 12 in der Riluzol-Gruppe und 13 in der Placebo-Gruppe. Meist handelte es sich um Infektionen.

Kommentar

Der wissenschaftliche Ansatz der Autorengruppe ist interessant: Zunächst werden bereits zugelassene Medikamente in präklinischen Modellen auf ihre potenzielle Wirksamkeit untersucht und dann beim Menschen in Placebo-

kontrollierten Studien getestet. Mit diesem Ansatz lässt sich die komplizierte Art, in der neue Arzneimittel beim Menschen untersucht werden, dramatisch verkürzen, weil Pharmakokinetik und Sicherheitsprofil bereits bekannt sind. Die Autoren identifizierten drei Arzneistoffgruppen, die in Tiermodellen neuroprotektiv wirksam waren: ein Diuretikum, ein Antidepressivum und einen Glutamat-Antagonisten, weil der genaue Wirkungsmechanismus nicht bekannt ist). Leider war die Studie bei Patienten mit sekundär-progredienter MS negativ. Zuvor hatten schon Studien mit Fluoxetin in der Regeneration nach Schlaganfall kein positives Ergebnis erbracht [3]. Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine Studie mit Citalopram [4]. Eine Studie mit Riluzol bei Parkinson-Krankheit war ebenfalls negativ [1]. Für die Therapie der SPMS bleibt daher im Moment nur Siponimod, ein synthetischer Sphingosin-1-Phosphat-(S1P-) Rezeptor-Modulator, der immunmodulierende Effekte ausübt, indem er die

Migration reifer B- und T-Zellen aus sekundären lymphatischen Organen behindert [2].

Quelle

Chataway J, et al. Efficacy of three neuroprotective drugs in secondary progressive multiple sclerosis (MS-SMART): a phase 2b, multiarm, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2020;19:214–25.

Literatur

1. Fang T, et al. Stage at which riluzole treatment prolongs survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective analysis of data from a dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2018;17:416–22.
2. Kappos L, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018;391:1263–73.
3. Focus Trial Collaboration. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2018;393:265–74.
4. Kraglund KL, et al. Neuroregeneration and vascular protection by citalopram in acute ischemic stroke (TALOS). *Stroke* 2018;49:2568–76.

Morbus Parkinson



Sublinguale Apomorphin-Gabe – ein Ansatz zur Behandlung von Off-Episoden

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener
Mit einem Kommentar des Autors

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie war ein sublingual applizierter Apomorphin-Film bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit und Off-Phasen wirksam. Allerdings brach fast ein Drittel der Patienten die Behandlung wegen oropharyngealer Nebenwirkungen ab.

Bei fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung kommt es bei vielen Patienten zu ausgeprägten Wirkungsschwankungen der dopaminergen Medikation. Besonders unangenehm sind Off-Phasen, bei denen die Patienten

über längere Zeit unbeweglich sind. Patienten, die für eine tiefe Hirnstimulation nicht geeignet sind, benötigen hierfür eine rasch wirksame medikamentöse Therapie. Bisher steht für diese Situationen die subkutane Gabe von Apo-

morphin zur Verfügung. Diese kann mit einem Pen oder einer subkutanen Pumpe erfolgen.

Als weitere Arzneiform, die eine rasche systemische Wirkung ermöglicht, wurde ein Apomorphin-Film zur sublingualen Applikation entwickelt. Sicherheit und Wirksamkeit des Apomorphin-Sublingualfilms zur Therapie von Off-Phasen bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit wurden in der CTH-300-Studie untersucht.

Studiendesign

Die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie wurde an 32 Zentren für Bewegungsstörungen in den USA und Kanada durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Parkinson-Krankheit, die zwei Stunden oder mehr Off-Phasen am Tag mit vorhersehbaren Off-Phasen