

ischen Ländern durchgeführt. Teilnehmer, die unter einer CIDP litten und die mit Immunglobulinen oder Glucocorticoiden behandelt wurden, wurden zur einmal täglichen Einnahme von 0,5 mg Fingolimod oder Placebo randomisiert. Zu Studienbeginn mussten die Immunglobuline abgesetzt werden und Glucocorticoide über einen Zeitraum von acht Wochen ausgeschlichen werden.

Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur ersten bestätigten klinischen Verschlechterung, definiert als ≥ 1 Punkt Zunahme der INCAT-Skala (Inflammatory neuropathy cause and treatment disability scale).

Studienergebnisse

In die Studie wurden zwischen Januar 2013 und März 2016 106 Patienten eingeschlossen, von denen 54 Fingolimod und 52 Placebo erhielten. Die Patienten waren im Mittel 54 Jahre alt, 77% waren mit Immunglobulinen und 22% mit Glucocorticoiden vorbehandelt worden. Die Erkrankung bestand bei 80% der Patienten seit mehr als zwei Jahren. Die Studie wurde auf Empfehlung des Studien-Monitoring-Komitees abge-

brochen, als sich bei einer Interimsanalyse abzeichnete, dass zwischen Fingolimod- und Placebo-Gruppe kein Unterschied bestand. Bis zum Studienabbruch hatten die Patienten ihre Studienmedikation durchschnittlich 9,0 Monate (Fingolimod) bzw. 9,7 Monate lang (Placebo) eingenommen. Bei 42% der Patienten in der Fingolimod-Gruppe und 43% in der Placebo-Gruppe war noch keine Verschlechterung eingetreten ($p=0,91$). Auch für die sekundären Endpunkte, unter anderem die Kraft des Handgriffs und die Lebensqualität gemessen mit der SF-36-Skala, zeigten sich keine Unterschiede. Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen gab es neunmal unter Fingolimod und viermal unter Placebo. Dabei waren Kopfschmerzen, erhöhter Blutdruck und Parästhesien unter Fingolimod häufiger als unter Placebo.

Kommentar

Diese randomisierte Studie ergab keinen therapeutischen Effekt von Fingolimod bei der CIDP. Dies galt für alle primären und sekundären Endpunkte. Das Studiendesign ist allerdings kritisch

zu sehen, da die teilnehmenden Ärzte gezwungen wurden, eine bestehende wirksame Therapie zu beenden und/oder auszuschleichen. Dies erklärt, warum sich viele Patienten weigerten, an der Studie teilzunehmen. Sinnvoll wäre ein Studiendesign gewesen, bei dem Patienten eingeschlossen werden, die unter bestehender Standardtherapie mit Immunglobulinen und Glucocorticoiden weiterhin Krankheitsschübe oder eine kontinuierliche Verschlechterung der neurologischen Ausfälle aufweisen. Eine solche Studie wird aber mit hoher Wahrscheinlichkeit mit Fingolimod nicht mehr durchgeführt werden.

Quelle

Hughes R, et al. Oral fingolimod for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (FORCIDP Trial): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2018;17:689–98.

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

Im Spätstadium ist Riluzol am wirksamsten

Bisher ist der Gluamatantagonist Riluzol der einzig bekannte Wirkstoff, der die Überlebenszeit von Patienten mit amyotropher Lateralsklerose verlängern kann. Eine Post-hoc-Auswertung der Dosisfindungsstudien ergab, dass der Arzneistoff im Spätstadium der ALS am wirksamsten ist.

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

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist die häufigste tödliche neurodegenerative Erkrankung des motorischen Systems. Sie führt zu einem Untergang von Pyramidenzellen im Kortex und Motoneuronen im Rückenmark. Klinische Konsequenzen sind zunehmende Paresen der Extremitäten, Rumpf- und Atemmuskulatur sowie der oropharyngealen Muskulatur mit Schluck- und Sprechstörungen. Die mediane Überlebenszeit beträgt bei Patienten mit bulbärer Beteiligung 27,5 Monate und

für Patienten mit spinalem Beginn 35,9 Monate. Bisher wurden über 140 randomisierte Studien mit ganz unterschiedlichen Therapieansätzen zur Behandlung der ALS durchgeführt. Die einzige Therapie, die sich bisher als wirksam erwies, war eine Behandlung mit Riluzol, einem Glutamatantagonisten, der in einer Dosis von 100 mg pro Tag die Überlebenszeit um 35% verbesserte. In absoluten Zahlen überleben verglichen mit Placebo in einem Jahr zusätzlich 9% der Betroffenen. Bisher

Tab. 1. Studiendesign [nach Fang T et al.]

Erkrankung	Amyotrophe Lateralsklerose
Studienziel	Wirksamkeit von Riluzol im späten Erkrankungsstadium
Studientyp	Post-hoc-Analyse
Eingeschlossene Patienten	Daten von 959 Teilnehmern einer Dosisfindungsstudie
Intervention	Riluzol <ul style="list-style-type: none"> • 50 mg (n = 237) • 100 mg (n = 236) • 200 mg (n = 240) Placebo (n = 242)
Primäre Endpunkte	Überlebenszeit, UK Medical Research Council Score für die Muskelkraft, Vitalkapazität, Zeitraum, bis eine Ernährung über eine Gastrostomie notwendig wurde
Sponsor	Firmenunabhängig

ist allerdings nicht gut untersucht, ob Riluzol in allen Phasen der Erkrankung von Beginn bis zum fortgeschrittenen Stadium gleich wirksam ist. Die ursprüngliche Dosisfindungsstudie wurde

in den Jahren 1992 und 1993 durchgeführt und im Jahr 1996 publiziert [1]. Für die hier vorliegende Auswertung wurden die Patienten retrospektiv anhand der Studiendaten in einzelne Stadien der ALS von Stadium II bis Stadium IV eingeteilt. Erfasst wurden die Überlebenszeit, der UK Medical Research Council Score für die Muskelkraft, die Vitalkapazität und der Zeitraum, bis eine Ernährung über eine Gastrostomie notwendig wurde. Für die Analyse standen die Daten von 959 Teilnehmern zur Verfügung (Tab. 1). Die Überlebenszeit im Stadium IV der Erkrankung war bei Patienten, die 100 mg Riluzol pro Tag erhielten, signifikant länger als bei Patienten, die Placebo erhielten. Für die übrigen Krankheitsstadien II und III und die verschiedenen Dosierungen von Riluzol ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zu Placebo.



Kommentar

Die Post-hoc-Analyse der großen Dosisfindungsstudie zu Riluzol bei amy-

tropher Lateralsklerose zeigt, dass der Arzneistoff in einer Dosierung von 100 mg pro Tag offenbar am wirksamsten ist, wenn er im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium eingesetzt wird. In den Dosisfindungsstudien waren Patienten mit beginnender Symptomatik ausgeschlossen, sodass ein möglicher Nutzen eines sehr frühen Therapiebeginns in randomisierten Studien bisher nicht nachgewiesen ist. Allerdings gibt es Daten aus Registern, die belegen, dass Riluzol im frühen Stadium der Erkrankung die beste Wirkung hat [2–4]. Die Tatsache, dass für die übrigen Dosierungen von Riluzol und die Gabe während der übrigen Erkrankungsstadien kein Unterschied zwischen aktiver Therapie und Placebo bestand, zeigt, dass der absolute Therapieeffekt offenbar gering ist. Ein ethisches Problem besteht darin, dass es diskussionswürdig wäre, die Erkrankung in dem Stadium zu verzögern, in dem die Betroffenen am schwersten betroffen sind. Da Riluzol aber gut vertragen wird und es die derzeit einzige wirksame Therapie

der ALS darstellt, sollte es auch regelmäßig zum Einsatz kommen.

Quelle

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.

Literatur

1. Lacomblez L, et al. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic lateral sclerosis/riluzole study group II. *Lancet* 1996;347:1425–31.
2. Riviere M, et al. An analysis of extended survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with riluzole. *Arch Neurol* 1998;55:526–8.
3. Traynor BJ, et al. An outcome study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis – a population-based study in Ireland, 1996–2000. *J Neurol* 2003;250:473–9.
4. Zoing MC, et al. Riluzole therapy for motor neurone disease: an early Australian experience (1996–2002). *J Clin Neurosci* 2006;13:78–83.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Fortgeschrittene Parkinson-Krankheit

Subkutane Apomorphin-Infusion zur Behandlung von persistierenden motorischen Fluktuationen

Die subkutane Infusion von Apomorphin wird seit längerem zur Behandlung von persistierenden motorischen Fluktuationen bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit eingesetzt. Die Wirksamkeit dieser Therapie konnte nun mit den Ergebnissen einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Doppelblindstudie belegt werden.



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

Bei der fortgeschrittenen Parkinson-Erkrankung kommt es trotz optimaler medikamentöser Therapie mit Levodopa, Dopaminagonisten, Monoaminoxidase-(MAO)-B-Hemmern oder Catechol-O-Methyltransferase-(COMT)-Hemmern zu Wirkungsfluktuationen mit verminderter Beweglichkeit (Off-Phasen) oder Dyskinesien. In diesem fortgeschrittenen Stadium ist die tiefe Hirnstimulation wirksam. Diese kann allerdings nicht bei allen Parkinson-Patienten

durchgeführt werden, sodass ein erheblicher therapeutischer Bedarf für diese Patientenpopulation besteht. *Apomorphin* ist ein hochpotenter Dopamin-Rezeptoragonist. Die Substanz kann allerdings nicht oral appliziert werden, sondern wird subkutan verabreicht, entweder als Bolusgabe bei beginnender Off-Symptomatik oder, bei gehäuften Off-Phasen, als kontinuierliche Infusion über eine Pumpe. Für die subkutane Infusionsbehandlung fehlte bislang der

Wirksamkeitsnachweis in einer großen Placebo-kontrollierten randomisierten Studie. Dieser wurde nun mit der TOLEDO-Studie erbracht.

Studiendesign

Es handelte sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde multizentrische Studie, die Parkinson-Patienten in 23 Parkinsonzentren in Europa rekrutierte. Für den Studieneinschluss mussten die Patienten mindestens drei Jahre erkrankt sein und motorische Fluktuationen aufweisen, die durch eine optimale orale Therapie nicht ausreichend kontrolliert werden konnten. Über einen Zeitraum von 12 Wochen erhielten die Patienten, solange sie wach waren, entweder 3 bis 8 mg/Stunde Apomorphin subkutan oder Placebo (Tab. 1).

Der primäre Endpunkt war die Änderung in der täglichen Off-Zeit, also der Phasen, in denen die Patienten wenig oder kaum beweglich waren. Die Er-