

die Tagesmüdigkeit. Die Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) wurde entwickelt, um spezifische schlafassoziierte Symptome semiquantitativ erfassen zu können. Die UPDRS-Skala ermöglicht neben der Momentaufnahme auch die Verlaufsbeobachtung eines Parkinson-Patienten.

Studienergebnisse

Die Patienten waren im Durchschnitt 63 Jahre alt und seit 5,9 Jahren krank. In der Eingewöhnungsphase hatten sie im Mittel einen ESS-Score von 15,83. Die helle Lichttherapie führte zu erheblichen Verbesserungen: Nach 14-tägiger Behandlung lag der Mittelwert bei 11,19. In der Kontrollgruppe hingegen war der Wert nur um 1,7 Punkte gesunken. Der Unterschied zur Eingewöhnungsphase erwies sich varianzanalytisch als statistisch signifikant.

In Bezug auf den Pittsburgh Sleep Quality Index und die Parkinson's Disease Sleep Scale zeigten beide Gruppen Verbesserungen, wobei diese mit hellem Tageslicht stärker ausfielen. Der Mittelwert des PSQI-Scores verbesserte sich nach heller Lichttherapie von 7,88

auf 6,25 und in der Kontrollgruppe von 8,87 auf 7,33. Der PDSS-Score verbesserte sich nach der Lichttherapie von 97,24 auf 106,98 und in der Kontrollgruppe von 95,11 auf 99,28.

Aus den Aufzeichnungen der Patienten ging hervor, dass sich die Schlafqualität signifikant verbessert hatte. Die Einschlaflatenz und die Dauer der nächtlichen Wachphasen hatten sich in beiden Gruppen verringert. Die Lichttherapie ging mit einer erhöhten täglichen körperlichen Aktivität einher. Beim UPDRS-Gesamtwert ergaben sich in beiden Gruppen Verbesserungen um 4 bis 5 Punkte. Diese waren noch zwei Wochen nach Therapieende nachweisbar. Auf die Stimmung und die Lebensqualität der Patienten hatte die Behandlung keinen signifikanten Einfluss.

Diskussion

Die Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit Studien bei Demenzpatienten, bei denen eine Lichttherapie Schlaf und Vigilanz verbessern kann.

Es ist davon auszugehen, dass die Lichttherapie die Schlafqualität auch bei Parkinson-Patienten verbessert und die

Tagesmüdigkeit reduziert. Nicht erklärbar ist die vergleichbare starke Verbesserung des UPDRS-Scores in der Kontrollgruppe dieser Studie. Möglicherweise führte die intensive Beschäftigung mit der Lichtbox und den Tagebüchern zu einer Aktivierung der Patienten.

Fazit der Autoren

Wie die Autoren feststellen, wurde die Lichttherapie gut vertragen und kann zu einer Verbesserung der Schlaf-Wach-Rhythmik bei Parkinson-Patienten führen. Weitere Studien seien erforderlich, um optimale Behandlungsparameter zu erfassen. Von hoher Bedeutung wäre es, die Therapieeffekte über längere Zeiträume zu untersuchen.

Quelle

Videnovic A, et al. Timed light therapy for sleep and daytime sleepiness associated with Parkinson disease: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2017;74:411–8.

*Dr. med. Claudia Borchard-Tuch,
Ratingen*

Parkinson-Krankheit

Amantadin-Retard lindert Levodopa-induzierte Dyskinesien

Amantadin, als Retardformulierung vor dem Schlafengehen gegeben, reduziert Levodopa-induzierte Dyskinesien signifikant besser als Placebo. Auch die Off-Zeiten der Parkinson-Patienten gehen signifikant zurück. Häufige Nebenwirkungen sind optische Halluzinationen, Benommenheit und periphere Ödeme. Diese Ergebnisse einer Phase-III-Studie könnten den Weg für die Zulassung der Amantadin-Retardformulierung in der Indikation Levodopa-induzierte Dyskinesien ebnet.

Dyskinesien unter langjähriger Levodopa-Therapie sind häufig und wirken sich negativ auf die Lebensqualität und Alltagsbewältigung der Parkinson-Patienten aus. Medikamentös lässt sich die Levodopa-induzierte Dyskinesie bisher kaum behandeln. Ein Kandidat für die Indikation LID ist Amantadin. Als sofort freisetzungsfähige Formulierung ist der Wirkstoff für die Therapie von

motorischen Symptomen der Parkinson-Krankheit und von Parkinsonismus zum Beispiel als Folge einer Antipsychotikatherapie zugelassen. Speziell für die Therapie von Levodopa-induzierten Dyskinesien (LID) bei Parkinson-Patienten wurden unter dem Kürzel ADS-5102 Retardkapseln mit 274 mg-Amantadinhydrochlorid für die Einnahme zur Nacht entwickelt. Nach Einnahme zur

Nacht steigt die Amantadin-Plasmakonzentration zunächst nur langsam, erreicht dann aber am Morgen Spitzenwerte und bleibt während der Tagesaktivitäten mit Plasmakonzentrationen von etwa 1500 ng/ml auf einem stabilen hohen Niveau – ein Niveau, das unter der konventionellen Gabe von zwei- bis dreimal täglich 100 mg Amantadin nicht erreicht wird. In einer Phase-III-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Retardformulierung über drei Monate geprüft.

Methodik

Die kontrollierte Doppelblindstudie wurde von Mai 2014 bis Juli 2015 in 44 nordamerikanischen Zentren durchgeführt. Einbezogen waren Levodopa-therapierte Parkinson-Patienten, die mindestens eine Stunde pro Tag eine belastende Dyskinesie mit einer mindestens leichten funktionellen Beeinträchtigung aufwiesen. In ei-

ner 1:1-Randomisierung erhielten sie doppelblind über 25 Wochen entweder 274 mg ADS-5102 oder Placebo jeweils vor dem Schlafengehen.

Primäres Studienziel war die Veränderung (Least-square means) im Gesamtscore der Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) von Studienbeginn zur Woche 12 in der modifizierten Intention-to-treat-Population, also bei den Teilnehmern, die die Studienmedikation erhielten und von denen mindestens ein Post-Baseline-Wert der UDysRS vorlag (Amantadin-Retard n=63; Placebo n=58). Als wichtigstes sekundäres Studienziel wurde die Off-Zeit gewählt, definiert als die Zeit, in der die motorischen Störungen sich nicht durch die Parkinson-Medikamente kontrollieren ließen.

Die Studie wurde vom Sponsor vorzeitig beendet, um die Wirksamkeitsdaten termingerecht den Zulassungsbehörden übermitteln zu können. Für die Auswertung sekundärer Endpunkte nach 24 Wochen standen deshalb nur die Daten von 84 Patienten zur Verfügung.

Ergebnisse

Die Ausgangswerte des UDysRS-Scores lagen bei rund 40 von maximal 104 Punkten. In Woche 12 betrug die durchschnittliche Veränderung im Unified Dyskinesia Rating Scale-Score

- in der Amantadin-Retard-Gruppe -15,9 (Standardfehler [SE] 1,6) und
- in der Placebo-Gruppe -8,0 (SE 1,6), entsprechend einer Differenz von -7,9 (95%-KI [Konfidenzintervall] -12,5 bis -3,3; $p < 0,001$). Die Off-Zeit sank in der Interventionsgruppe um durchschnittlich 0,6 (SE 0,3) Stunden, während sie in der Placebo-Gruppe um durchschnittlich 0,3 (SE 0,3) Stunden stieg. Der Off-Zeit-Unterschied von -0,9 Stunden (95%-KI -1,6 bis -0,2) war mit $p = 0,02$ ebenfalls statistisch signifikant. Auch bei anderen sekundären Studienzielen, unter anderem in der Aufrechterhaltung des Therapieeffekts bis zum Studienende, war Amantadin-Retard der Placebo-Gabe überlegen. Häufigste Nebenwirkungen von ADS-5102 vs. Placebo waren visuelle Halluzinationen (23% vs. 1,7%), periphere

Ödeme (23,8% vs. 0%) und Benommenheit (22,2% vs. 0%). Nebenwirkungen führten bei 13 (20,6%) der Patienten der ADS-5102-Gruppe und 4 (6,9%) der Patienten der Placebo-Gruppe zum Abbruch der Behandlung.

Diskussion und Fazit der Autoren

Amantadin, als Retardformulierung vor dem Schlafengehen eingenommen, ist eine wirksame Option für die Reduktion von Levodopa-induzierten Dyskinesien von Parkinson-Patienten. Zusätzlich werden auch die Off-Zeiten etwas verkürzt. Einige Nebenwirkungen wie visuelle Halluzinationen und Benommenheit lassen sich auf die N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-antagonistischen Effekte von Amantadin zurückführen. Die Ergebnisse der Phase-III-Studie sind belastbar, trotz der vorzeitigen Beendigung der Studie. Diese erfolgte aus rein formalen Gründen, unerwünschte Effekte oder Ähnliches spielten bei der Entscheidung keine Rolle, schreiben die Autoren.

Klinisch isoliertes Syndrom

Verhindert Minocyclin den Übergang in eine MS?

Das Tetracyclinantibiotikum Minocyclin kann möglicherweise den Übergang eines klinisch isolierten Syndroms (CIS) in eine manifeste multiple Sklerose (MS) aufhalten, so das Ergebnis einer prospektiven Placebo-kontrollierten Studie.

Nach einem ersten klinischen demyelinisierenden Ereignis (klinisch isoliertem Syndrom, CIS) ist das Risiko einer Konversion in eine manifeste multiple Sklerose (MS) hoch. Verschiedene Untersuchungen hatten gezeigt, dass Minocyclin immunmodulierende Eigenschaften hat und Effekte bei Patienten mit MS zeigt. Minocyclin ist ein oral applizierbares Tetracyclinantibiotikum mit guter Verträglichkeit, das selten Resistenzen hervorruft.

In einer prospektiven Placebo-kontrollierten Studie wurde deshalb in zwölf kanadischen MS-Kliniken untersucht, ob Minocyclin bei Patienten mit einem CIS das Risiko der Konversion in eine

Entwicklungsstand

Die hier besprochene EASE-LID-Studie ist zusammen mit einer weiteren Phase-III-Studie, der Phase-II/III-Studie EASED [1] und einer laufenden Langzeitstudie Basis für den amerikanische Zulassungsantrag für die Amantadin-Retardformulierung, der zurzeit von der FDA geprüft wird [2].

Quelle

Pahwa R, et al. ADS-5102 (Amantadine) extended-release capsules for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson Disease (EASE LID Study). A randomized clinical trial. JAMA Neurol, Epub ahead of print 12. Juni 2017.

Literatur

1. Pahwa R, et al. Amantadine extended release for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease (EASED Study). *Mov Disord* 2015;30:788-95.
2. Adamas Announces Publication of ADS-5102 Phase 3 EASE LID Clinical Trial in JAMA Neurology. <http://ir.adamaspharma.com/releasedetail.cfm?releaseid=1029928> (Zugriff am 03.07.2017).

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

MS verringern kann. Zwischen Januar 2009 und Juli 2013 erhielten Studienteilnehmer mit einem ersten demyelinisierenden Ereignis innerhalb der letzten 180 Tage zweimal täglich 100 mg Minocyclin (n=72) oder Placebo (n=70). Die Behandlung dauerte so lange, bis eine MS diagnostiziert wurde oder maximal 24 Monate nach Randomisierung.

Primärer Endpunkt war die Konversion in eine MS, diagnostiziert anhand der McDonald-Kriterien 2005, innerhalb von sechs Monaten nach Randomisierung.

Die Studienteilnehmer waren im Mittel knapp 35,8 Jahre alt. Rund 68,3% waren Frauen. Der mittlere EDSS-Wert be-