

men insgesamt 549 Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom teil. Die Patienten waren im Durchschnitt seit 8,9 Jahren erkrankt. Trotz eines optimierten Therapiemanagements zur Minimierung motorischer Fluktuationen unter Levodopa (mittlere Dosis 776,5 mg/Tag) wiesen sie während einer vierwöchigen Screening-Phase Off-Zeiten von mindestens 1,5 Stunden pro Tag auf. Nach 1:1-Randomisierung erhielten die Studienteilnehmer zusätzlich zu Levodopa entweder Safinamid (50–100 mg/Tag) oder Placebo. Primärer Studienendpunkt war die Veränderung der durchschnittlichen täglichen On-Zeit ohne belastende Dyskinesien in Woche 24. Relevante sekundäre Endpunkte waren unter anderem Veränderungen der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), der allgemeinen Erkrankungsschwere (Clinical Global Impression-Severity [CGI-S]) und der Lebensqualität (39-item Parkinson Disease Questionnaire [PDQ-39]).

#### Zunahme der On-Zeit, Abnahme der Off-Zeit

Durch die Zugabe von Safinamid zu der bestehenden Levodopa-Therapie wurde die tägliche On-Zeit ohne belastende Dyskinesien in Woche 24 um 1,42 Stunden gegenüber dem Ausgangswert von 9,30 Stunden verlängert. In der Placebo-Gruppe beschränkte sich die Zunahme der On-Zeit auf 0,57 Stunden pro Tag. Somit verlängerte Safinamid die On-Zeit ohne belastende Dyskinesien um 0,96 Stunden im Vergleich zu Placebo ( $p < 0,0001$ ).

Die Zunahme der On-Zeit war mit einer korrespondierenden Abnahme der täglichen Off-Zeit um 1,56 Stunden in der Verum-Gruppe versus 0,54 Stunden in der Placebo-Gruppe assoziiert (durchschnittliche Differenz:  $-1,03$  Stunden;  $p < 0,001$ ). Der UPDRS-III-Score in der On-Phase verbesserte sich um  $-3,43$  verglichen mit  $-1,83$  in der Placebo-Gruppe (durchschnittliche Differenz:  $-1,82$ ;  $p = 0,003$ ). Bezüglich des UPDRS-II-Scores fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Weiterhin verbesserte sich der CGI-S bei 57,7% der Verum-Pati-

enten gegenüber 41,8% der Placebo-Patienten (Odds-Ratio 1,92;  $p < 0,001$ ). Auch hinsichtlich der Lebensqualität profitierten die Studienteilnehmer von der Add-on-Therapie mit Safinamid. Der PDQ-39-Score verbesserte sich um  $-3,17$  signifikant im Vergleich zu  $-0,68$  unter Placebo (durchschnittliche Differenz:  $-2,33$ ;  $p = 0,006$ ).

#### Sicherheit und Verträglichkeit

Der positive Einfluss von Safinamid auf die tägliche On-Zeit ohne belastende Dyskinesien ging mit einem günstigen Verträglichkeitsprofil einher. Als häufigste Nebenwirkungen wurden Dyskinesien berichtet (Safinamid 14,6%, Placebo 5,5%). Insgesamt beendeten 89,4% (245/274) der mit Safinamid und 87,6% (241/275) der mit Placebo behandelten Patienten die 24-wöchige Studie.

#### Fazit

Die Studienergebnisse bestätigen, dass bei Parkinson-Patienten mit motorischen Fluktuationen Safinamid als Zusatztherapie zu Levodopa bei generell guter Verträglichkeit eine Verlängerung der täglichen On-Zeit ohne belastende Dyskinesien ermöglicht.

### Tuberöse Sklerose

## Everolimus reduziert behandlungsresistente epileptische Anfälle

**Der mTOR-Hemmer Everolimus kann zusätzlich zur antiepileptischen Therapie gegeben bei Patienten mit tuberöser Sklerose und therapieresistenter Epilepsie die Anfallshäufigkeit signifikant verringern. Dies ergab die prospektive doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie EXIST-3 (Everolimus in a study of tuberous sclerosis complex), in der in 25 Ländern 366 Patienten im Alter zwischen 2 und 65 Jahren untersucht worden waren.**

Die tuberöse Sklerose (TSC) ist eine seltene, autosomal dominant vererbte komplexe Systemerkrankung, die mit tumorartigen Veränderungen in fast allen Organen einhergeht. Bis zu 85% der Patienten leiden an Epilepsie. Bei etwa zwei Drittel der Betroffenen treten epileptische Anfälle im ersten Lebensjahr auf. Über 60% der Patienten sprechen

#### Quelle

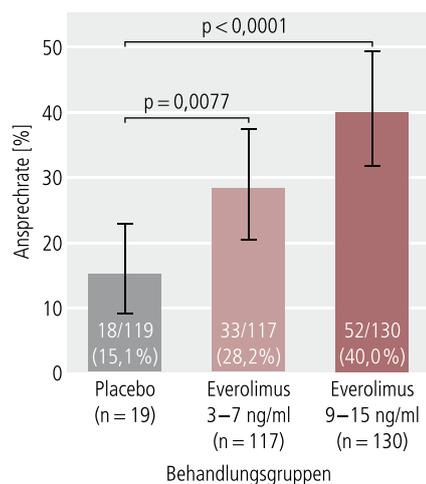
Schapira AHV, et al. Assessment of safety and efficacy of safinamide as a levodopa adjunct in patients with Parkinson disease and motor fluctuations. A randomized clinical trial. *JAMA Neurol* published online December 12, 2016, doi: 10.1001/jamaneurol.2016.4467.

#### Literatur

1. Caccia C, Maj R, Calabresi M, et al. Safinamide from molecular targets to a new anti-Parkinson drug. *Neurology* 2006;67(Suppl 2): S18–23.
2. Schapira AH. Safinamide in the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:2261–8.
3. Stocchi F, Arnold G, Onofrij M, et al.; Safinamide Parkinson's Study Group. Improvement of motor function in early Parkinson disease by safinamide. *Neurology* 2004;63:746–8.
4. Stocchi F, Borgohain R, Onofrij M, et al.; Study 015 Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of safinamide as add-on therapy in early Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2012;27:106–12.
5. Stocchi F, Vacca L, Grassini P, et al. Symptom relief in Parkinson disease by safinamide: Biochemical and clinical evidence of efficacy beyond MAO-B inhibition. *Neurology* 2006;67(Suppl 2):S24–9.

Abdol A. Ameri,  
Weidenstetten

auf antiepileptische Standardtherapien nicht an. Die Bedeutung der Anfallskontrolle bei TSC ist schon lange bekannt, weil die refraktäre Epilepsie mit einem hohen Risiko für Störungen der Entwicklung und Kognition einhergeht. Derzeit gilt die tuberöse Sklerose als die am besten charakterisierte Erkrankung, die mit einer Überaktivierung von



**Abb. 1. Ansprechraten (Anfallsreduktion um mindestens 50 % im Vergleich zum Ausgangswert) mit Placebo und Everolimus in der EXIST-3-Studie [1]**

Stoffwechselwegen des mTOR (mammalian target of Rapamycin) assoziiert ist. In präklinischen Untersuchungen, offenen Studien und Einzelfallberichten zeigte sich ein günstiger Effekt von mTOR-Hemmern auf die TSC-assoziierte Epilepsie. Daher wurden in der Phase-III-Studie EXIST-3 Wirksamkeit und Verträglichkeit von Everolimus (Votubia®) in zwei Dosierungen als zusätzliche Therapie zu Antiepileptika im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit TSC und therapieresistenter Epilepsie untersucht.

In der doppelblinden Studie [1] wurden 366 Patienten, die ein bis drei Antiepileptika einnahmen, in drei Arme randomisiert: Sie erhielten Placebo (n=119), niedriger dosiertes Everolimus für einen Talspiegel zwischen 3 und 7ng/ml (n=117) und hochdosiertes Everolimus für einen Talspiegel zwischen 9 und 15 ng/ml (n=130) über 18 Wochen.

Die Startdosis von Everolimus hing vom Alter, der Körperoberfläche und

dem gleichzeitigen Gebrauch von Substanzen mit CYP3A4- oder P-Glykoprotein-induzierender Wirkung ab. Die Dosierung wurde während der sechswöchigen Titrationsphase sowie, falls erforderlich, in der zwölfwöchigen Erhaltungsphase angepasst. Die Zahl der Anfälle vor und während der Therapie wurde protokolliert. Primärer Endpunkt war die Änderung der Anfallshäufigkeit während der Erhaltungstherapie im Vergleich zum Ausgangswert, wobei als Ansprechrate eine Reduktion um mindestens 50% definiert war.

### Signifikante Anfallsreduktion

Die *Ansprechrate* betrug in der Placebo-Gruppe 15,1% (95%-KI 9,2–22,8; n=18). Mit niedrig dosiertem Everolimus lag sie bei 28,2% (95%-KI 20,3–37,3; n=33, p=0,0077) und mit hoch dosiertem Everolimus bei 40% (95%-KI 31,5–49,0, n=52, p<0,0001) (**Abb. 1**). Die *Anfallshäufigkeit* sank mit Placebo im Median um 14,9% (95%-KI 0,1–21,7), mit niedrig dosiertem Everolimus um 29,3% (95%-KI 18,8–41,9, p=0,0028) und mit hoch dosiertem Everolimus um 39,6% (95%-KI 35,0–48,7, p<0,0001).

*Unerwünschte Wirkungen* vom Grad 3 oder 4 wurden bei 11% der Placebo-Patienten, bei 18% der niedrig dosierten und bei 24% der hoch dosierten Everolimus-Patienten beobachtet. Therapieabbrüche wegen unerwünschter Wirkungen waren jedoch selten mit 2% unter Placebo sowie 5 bzw. 3% unter niedrig bzw. hoch dosiertem Everolimus.

### Noch viele Fragen offen

Im begleitenden Editorial [2] wird das Ergebnis als ein „Triumph der Mechanismus-basierten Therapie der Epilepsie

bei Patienten mit TSC und hoch refraktärer Epilepsie“ bezeichnet. Allerdings wird dieser Enthusiasmus durch einige Faktoren etwas getrübt. So kam es bei etwa 12% der Patienten mit hoher Everolimus-Exposition zu einem mindestens 25%igen Anstieg der Anfallshäufigkeit und nur 4% der Patienten wurden ganz anfallsfrei. Außerdem errechneten die Editorialisten, dass aufgrund des hohen Preises für Everolimus etwa 1 000 US-Dollar für einen vermiedenen Krampfanfall aufgewendet werden müssen. Allerdings werde dieser Aspekt etwas relativiert, weil Everolimus bei einigen Patienten mit tuberöser Sklerose noch weitere günstige Wirkungen haben kann. Unsicher sei bis jetzt auch die optimale Dosis oder Talkonzentration des mTOR-Hemmers. Bei höherer Exposition sei die Wirksamkeit besser, möglicherweise könnte sie bei weiterer Dosiserhöhung noch weiter verbessert werden.

Viele Fragen sind zu dieser Therapieform noch offen, dennoch besteht Anlass zur Hoffnung, dass sich die therapeutischen Möglichkeiten für alle Manifestationen der tuberösen Sklerose verbessern werden.

### Quellen

1. French AJ, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016;388:2153–63.
2. Roach ES, Kwiatkowski DJ. Seizures in tuberous sclerosis complex: hitting the target. *Lancet* 2016;388:2062–4.

Dr. Susanne Heinzl,  
Reutlingen