

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

am frühen Morgen hatten. In einer offenen Titrationsphase wurde die Dosis des sublingualen Apomorphin-Films schrittweise erhöht (10 bis 35 mg), bis eine gute Wirkung erreicht wurde (jeweils morgens nach einer 12-stündigen Phase ohne Parkinson-Medikation). Die Patienten wurden dann nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 randomisiert der Verum- oder Placebo-Gruppe zugeordnet und erhielten in der 12-wöchigen Doppelblindphase ihre Studienmedikation zur Bedarfsbehandlung bei Off-Phasen. Visiten zur Wirksamkeitsbestimmung fanden nach vier, acht und zwölf Wochen statt. Dabei wurde jeweils die Punktzahl auf der Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Teil 3 (motorisch) vor der Medikation und 30 Minuten nach der Applikation des Apomorphin-Films ermittelt. Primärer Endpunkt war der Unterschied zwischen beiden Werten bei der 12-Wochen-Visite.

Ergebnisse

Zwischen Juni 2015 und Dezember 2017 wurden 109 Patienten in die Studie aufgenommen. Sie wiesen bereits seit rund viereinhalb Jahren motorische Fluktuationen auf und hatten aktuell im Mittel vier Off-Phasen (3,8 bzw. 3,9) pro Tag bei einer Levodopa-Dosis von 1033 mg/Tag und sowie einen MDS-UPDRS-3-Score von etwa 43. Nach dem Zufallsprinzip wurden sie zu dem Apomorphin-Sublingualfilm (n=54) oder Placebo (n=55) randomisiert. Alle Patienten erhielten die zugewiesene Studienbehandlung. 34 (63%) Patienten aus der Apomorphin-Gruppe und 46 (84%) Patienten aus der Placebo-Gruppe schlossen die Studie ab.

In Woche 12 betrug die Veränderung im MDS-UPDRS Teil 3 vom Zeitpunkt vor der Medikation bis zu 30 Minuten nach der Dosis mit Apomorphin-Sublingualfilm $-11,1$ Punkte (95%-Konfidenzintervall [KI] $-14,0$ bis $-8,2$) und mit Placebo $-3,5$ (95%-KI $-6,1$ bis $-0,9$); das bedeutete ein Differenz von $-7,6$ (95%-KI $-11,5$ bis $-3,7$; $p=0,0002$).

Leichte bis mittelschwere oropharyngeale Nebenwirkungen wie Erythem, Schwellung der Zunge, Mundtrockenheit, Lippenödeme oder Rhinorrhö waren die häufigsten Nebenwirkungen. Sie wurden von 17 (31%) Patienten der Apomorphin-Gruppe und vier (7%) Patienten der Placebo-Gruppe berichtet. Diese Nebenwirkungen führten bei neun (17%) Patienten der Apomorphin-Gruppe und bei einem (2%) Patienten unter Placebo zum Abbruch der Behandlung. Andere bei der Behandlung mit Apomorphin auftretende unerwünschte Ereignisse waren vorübergehende Übelkeit bei 15 (28%), Schläfrigkeit bei sieben (13%) und Schwindel bei fünf (9%) Patienten. Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Prävalenz $\leq 2\%$) waren orthostatische Hypotonie, Synkope, Dyskinesien, Halluzinationen, Verlängerung des QT-Intervalls im EKG und Impulskontrollstörungen. Ein Patient, der mit Apomorphin-Sublingualfilm behandelt wurde (mit bekannten kardialen Risikofaktoren), erlitt einen tödlichen Herzstillstand.

Der Apomorphin-Sublingualfilm ist für die meisten Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit und Off-Phasen eine wirksame und bedarfsgerechte Behandlung. Allerdings brach fast ein Drittel der Patienten die Behandlung wegen oropharyngealer Nebenwirkungen ab. Die langfristige Sicherheit und

Wirksamkeit des Apomorphin-Sublingualfilms müssen noch untersucht werden.

Kommentar

Off-Phasen sind beim fortgeschrittenen Morbus Parkinson ein häufiges Problem. Dieses Problem ist besonders gravierend, wenn die Unbeweglichkeit morgens nach dem Aufwachen über eine Stunde anhält, bis die oral eingenommene dopaminerge Medikation wirkt. Bisher steht für die Behandlung dieser Off-Phasen Apomorphin als subkutane Gabe zur Verfügung. Bei Patienten, bei denen mehrfach täglich längere Off-Phasen auftreten, wird Apomorphin derzeit noch über eine Pumpe subkutan appliziert. Die neue Applikationsform von Apomorphin als Sublingualfilm stellt eine wichtige alternative Applikation zur Verfügung. In der doppelblinden, randomisierten Studie zeigte sich eine eindeutige Überlegenheit gegenüber Placebo. Die beobachteten Nebenwirkungen waren zu erwarten und sind auch von der subkutanen Gabe von Apomorphin bekannt. Die Dauer der Studie betrug allerdings nur 12 Wochen. Jetzt müssen noch Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei der Langzeitapplikation des Apomorphin-Films erhoben werden.

Quelle

Olanow CW, et al. Apomorphine sublingual film for off episodes in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Neurol* 2020;19:135–44.