

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-

fassung erfolgte anhand von Patienten-Tagebüchern. Nach der 12-wöchigen doppelblinden Phase erfolgte eine 52-wöchige offene Behandlungsphase, deren Ergebnisse noch nicht vorliegen.

Studienergebnisse

Die Studie wurde zwischen März 2014 und März 2016 begonnen. In jede der beiden Studiengruppen wurde 53 Patienten aufgenommen. 62% waren Männer und das mittlere Alter betrug 63 Jahre. Die Parkinson-Erkrankung bestand seit mehr als zehn Jahren. Die tägliche Levodopa-Dosis betrug 920 bis 990 mg, die Levodopa-Äquivalentdosis rund 1480 mg. Die Dauer der Off-Zeit pro Tag betrug im Schnitt 6,7 Stunden, und die On-Zeit ohne behindernde Dyskinesien 8,5 Stunden. Zum Studieneinschluss erhielten alle Patienten Levodopa, zwischen 80 bis 90% zusätzlich Dopaminagonisten, 40% MAO-B-Hemmer und 60% COMT-Hemmer. 23 bis 30% der Patienten erhielten zusätzlich Amantadin. Die mittlere subkutan infundierte Apomorphin-Dosis betrug 4,68 mg/Stunde. Unter der Apomorphin-Gabe verringerte sich die tägliche Off-Zeit um 2,47 Stunden im Vergleich zu 0,58 Stunden unter Placebo. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,0025$).

Eine Verringerung der Off-Zeit um mindestens 2 Stunden erfuhren 62% der Patienten unter Apomorphin und 29% unter Placebo ($p=0,0008$). Gleichzeitig kam es zu einer signifikanten Zunahme der Zeit ohne behindernde Dyskinesien (Apomorphin +2,77 h, Placebo +0,80 h; $p=0,0008$ für den Unterschied). Dementsprechend gaben in der Apomorphin-Gruppe deutlich mehr Patienten eine Verbesserung ihres Zustands an. In Bezug auf die motorischen Symptome in der On-Zeit gemäß MDS-UPDRS III zeigte Apomorphin einen numerischen, bei großer Streuung aber nicht statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo.

Die zugrunde liegende Parkinson-Medikation konnte signifikant reduziert werden, wenn Apomorphin gegeben wurde; die Levodopa-Äquivalentdosis

Tab. 1. Studiendesign [Katzenschlager et al.]

Erkrankung	Parkinson-Krankheit mit persistierenden motorischen Fluktuationen
Studienziel	Wirksamkeit und Verträglichkeit der subkutanen Infusionsbehandlung mit Apomorphin
Studientyp	Interventionsstudie
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
Eingeschlossene Patienten	107 Patienten (1 Placebo-Patient schied vor der ersten Gabe der Studienmedikation aus)
Intervention	Subkutane Infusion während der Wachzeit <ul style="list-style-type: none"> • Apomorphin 3 bis 8 mg/h ($n=53$) • Placebo ($n=53$) Titration auf die individuell am besten wirksame/verträgliche Dosis während der ersten 4 Wochen
Primärer Endpunkt	Veränderung der täglichen Off-Zeit laut Patiententagebuch
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Patienten mit mindestens 2 h Abnahme der Off-Zeit; tägliche On-Zeit mit behindernden Dyskinesien; Levodopa(äquivalent)-Dosis • Von gesonderten, für die anderen Endpunkte verblindeten Auswertern erhoben: Patientenurteil über die globale Veränderung (PGIC); MDS-UPDRS (Unified Parkinson's disease rating scale)
Sponsor	Britannia Pharmaceuticals
Studienregisternummer	NCT02 006 121

sank in der Apomorphin-Gruppe um 492 mg/Tag, in der Placebo-Gruppe nur um 164 mg/Tag ($p=0,0014$).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren unter Apomorphin mit 93% häufiger als unter Placebo mit 57%. Im Vordergrund standen dabei Probleme an der subkutanen Infusionsstelle, Übelkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen und Schlafstörungen. Sechs Patienten aus der Apomorphin-Gruppe brachen die Studie wegen Nebenwirkungen ab. Zusammengefasst zeigt diese gut geplante und durchgeführte Studie, dass die subkutane Infusion von Apomorphin bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung und persistierenden motorischen Fluktuationen gut wirksam ist.



Kommentar

Apomorphin als subkutane Infusion wird schon seit Jahren bei Patienten mit fortgeschrittenem Parkinson-Syndrom und schweren motorischen Fluktuationen erfolgreich eingesetzt, insbesondere bei Patienten bei denen beispielsweise wegen einer psychiatrischen Komorbidität eine tiefe Hirnstimulation nicht infrage kommt. Die jetzt durchgeführte, randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie beweist auf hohem wissenschaftlichem Niveau, dass Apomorphin als subkutane Infusion tatsäch-

lich wirksam ist und sowohl die Phasen der Unbeweglichkeit als auch die Phasen von Dyskinesien signifikant reduziert. Die Gabe von Apomorphin ermöglicht zudem eine Einsparung von Levodopa und dopaminergen Substanzen. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren aus der täglichen Erfahrung mit Apomorphin bereits bekannt. Die meisten Patienten haben allerdings einen sehr guten Therapieeffekt und sind dann auch willens die Nebenwirkungen zu tolerieren. Die randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie war auf zwölf Wochen beschränkt. Daher wird es sehr wichtig sein, die Ergebnisse der einjährigen offenen Anschlussbehandlung zu erfahren.

Quelle

Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* published online July 25, 2018; [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30239-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30239-4).

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen