

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-

trug 1,5, das CIS hatte durchschnittlich 83,5 Tage gedauert.

In der Minocyclin-Gruppe hatte sich bei 23 Studienteilnehmern, in der Placebo-Gruppe bei 41 nach sechs Monaten eine MS entwickelt. Dies bedeutete eine nichtadjustierte Senkung des absoluten Risiko um 27,6 Prozentpunkte ($p=0,001$). Wurde die Zahl der Gadolinium-anreichernden Läsionen zu Studienbeginn berücksichtigt, betrug die adjustierte Risikosenkung nach sechs Monaten 18,5 Prozentpunkte (43 % mit Minocyclin vs. 61,5 % mit Placebo, $p=0,01$).

Alle untersuchten MRT-Parameter waren in Monat sechs in der Minocyclin-Gruppe besser als in der Placebo-Gruppe. In Monat 24 waren die nicht adjustierten MRT-Befunde, nicht jedoch die adjustierten Werte mit Minocyclin-Behandlung signifikant besser.

Nebenwirkungen waren in der Minocyclin-Gruppe häufiger (86,1 vs. 61,4 %, $p=0,001$). Häufige unerwünschte Wirkungen von Minocyclin waren Hautausschlag, Zahnverfärbungen und Benommenheit.

Die Studie war kürzer und kleiner als andere Therapiestudien zum CIS. Dies

bedeutet eine Einschränkung ihrer Aussagekraft. Die Studie hat zwar ihren vordefinierten primären Endpunkt erreicht, aber die Ergebnisse müssen in weiteren Untersuchungen bestätigt werden.

Quelle

Metz LM, et al. Trial of minocycline in a clinically isolated syndrome of multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376:2122–33.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

Cladribin zur Behandlung der schubförmigen MS Neue orale Therapie wartet auf die Zulassung

Mit Cladribin-Tabletten könnte in naher Zukunft eine neue orale Therapie zur Behandlung von Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (MS) zur Verfügung stehen. Nach Einreichung des Zulassungsantrags sprach das CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) der EMA (European Medicines Agency) im Juni 2017 eine „Positive Opinion“ aus. In der 96-wöchigen CLARITY-Studie bewirkte die zweimalige Kurzzeittherapie eine Reduktion der Schubrate um mehr als 50 %. Auch ohne weitere Therapie hielt die Wirkung anschließend noch zwei Jahre an. Wie auf dem dritten MS-Presseclub der Firma Merck deutlich wurde, scheinen Patienten mit hohem Risiko für eine Krankheitsprogression besonders zu profitieren.

Das CHMP der Europäischen Arzneimittel-Agentur hat die beantragte Zulassung von Cladribin-Tabletten (Mavenclad™) zur Behandlung der schubförmigen MS bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität in einer Stellungnahme vom 22. Juni 2017 posi-

tiv beurteilt [1]. Die Basis des Zulassungsantrags bildet die doppelblinde Phase-III-Studie CLARITY (cladribine tablets treating MS orally). 1326 Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert. In den beiden Verum-Armen erhielten die Patienten eine ku-

mulative Cladribin-Dosis von 3,5 bzw. 5,25 mg/kg Körpergewicht (KG). Die Einnahme der jeweiligen Gesamtdosis erfolgte in vier (3,5-mg-Arm) bzw. sechs (5,25-mg-Arm) Behandlungszyklen in Woche 1, 5 (im 5,25-mg-Arm auch Woche 9 und 13), 48 und 52. In jedem Zyklus nahmen die Patienten über vier oder fünf Tage insgesamt 0,875mg/kg KG Cladribin in Form von 10-mg-Tabletten. Die Patienten im dritten Arm erhielten Placebo [2].

An die Kernstudie schloss sich eine zweijährige Extensionsphase an, zu deren Beginn die Patienten re-randomisiert der Behandlung mit Cladribin oder Placebo zugeordnet wurden [3].

Patienten mit hoch aktiver Erkrankung sprechen besonders gut an

Die jährliche Schubrate betrug in der Kernstudie unter Placebo 0,33; unter den beiden Cladribin-Dosierungen 0,14 (3,5 mg/kg) bzw. 0,15 (5,25 mg/kg) [2]. Dies entspricht einer jeweils statistisch signifikanten Reduktion um 57,6 % bzw. 54,5 % ($p<0,001$ für beide Vergleiche). Patienten mit hoch aktiver MS vor Studienbeginn scheinen dabei mit einem Rückgang der jährlichen Schubrate um 67 % unter der niedrigeren Cladribin-Dosis von 3,5 mg/kg besonders zu profitieren (Abb. 1) [4]. Gleiches gilt für die Wahrscheinlichkeit der Behinderungsprogression (bestätigt nach sechs Monaten). Hier war der Unterschied zwischen den Patienten mit

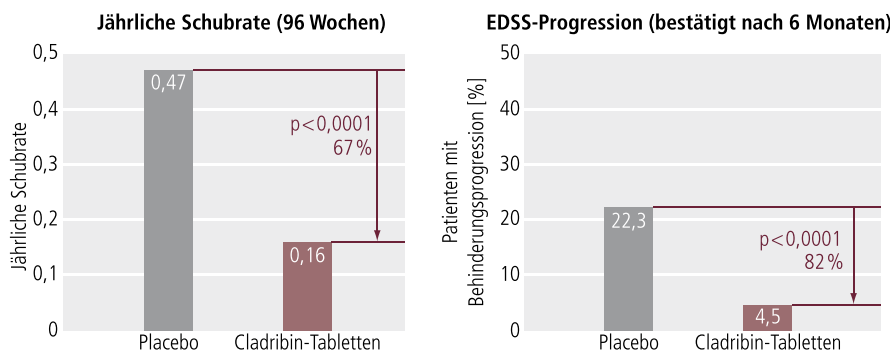


Abb. 1. Jährliche Schubrate und Anteil der Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression unter Cladribin vs. Placebo bei Patienten mit hoch aktiver multipler Sklerose (MS); EDSS: Expanded Disability Status Scale [mod. nach 4]