

Chronische Sialorrhö

## Quälendes Begleitsymptom verschiedener neurologischer Erkrankungen

Abdol A. Ameri, Weidenstetten

**Unkontrollierter Speichelfluss ist eine häufige Begleiterscheinung neurologischer Erkrankungen. Obschon eine chronische Sialorrhö mit einem hohen Leidensdruck, Stigmatisierung, Beeinträchtigungen der Lebensqualität sowie mit einem erhöhten Pneumonie-Risiko verbunden ist, gab es bislang keine effektiven und gut verträglichen medikamentösen Therapiemöglichkeiten. Neue Hoffnung für die Patienten bietet die ultraschallgestützte Injektion von Botulinumtoxin in die großen Speicheldrüsen. Die in den USA bereits zugelassene Behandlungsmöglichkeit wurde während einer Pressekonferenz der Firma Merz Pharmaceuticals im Rahmen des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) im November 2018 vorgestellt.**

Für eine normale Speichelkontrolle sind eine geordnete Lippen- und Kieferkontrolle sowie eine intakte Schluckfunktion notwendig [3]. Die schnelle Folge der Schluckphasen muss mit der Atmung koordiniert werden, da ein Herunterschlucken zeitgleich einen Verschluss der Atemwege erfordert. Neurologische Defizite, fehlende Integrität der Mund-Kiefer-Region und Nebenwirkungen mancher Arzneimittel können Sialorrhö induzieren (Tab. 1). Am häufigsten betroffen sind Patienten mit Morbus Parkinson [1], amyotropher Lateralsklerose (ALS) [5] sowie Schlaganfallpatienten. Auch Kinder mit Zerebralparese entwickeln in 33 % bis 58 % der Fälle eine Sialorrhö [4, 7]. Im HNO-Bereich spielen tumorbedingte Defekte im Kopf-Hals-Bereich

und Schluckstörungen eine wichtige Rolle als Ursache für eine Sialorrhö.

### Hoher emotionaler und sozialer Leidensdruck

Die Patienten sind in ihrer Lebensqualität, im Berufsleben, in den sozialen Aktivitäten und auch in der Familie und Partnerschaft erheblich beeinträchtigt. Sialorrhö ist auch ein ernsthaftes klinisches Problem. Nicht zu unterschätzen ist das Risiko einer Aspirationspneumonie [3]. „Aber allein die soziale Isolation durch das Stigma des Speichelverlusts aus dem Mund ist als Behandlungsindikation zu berücksichtigen“, so Prof. Dr. Wolfgang Jost, Wolfach. Um die Häufigkeit und Ausprägung der Sialorrhö im klinischen Alltag zu erfassen, können standardisier-

te Fragebögen wie der DSFS (Drooling severity and frequency scale) eingesetzt werden [3]. Die aktualisierte, noch nicht veröffentlichte Version der Leitlinie „Hypersalivation“ empfiehlt, bei allen Patienten eine frühe multidisziplinäre Erstbeurteilung durchzuführen. Dazu gehören unter anderem Untersuchungen des Hirnnervenstatus, des Muskeltonus, der Mundhöhle, des Zahnstatus sowie eine Prüfung der orofazialen Motilität und der Lippenkraft [3].

Eine funktionelle logopädische Schlucktherapie zur Reduktion des Aspirationsrisikos ist die Basis der Therapie [3]. Anticholinergika können zwar den Speichelfluss eindämmen, sind aber mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert und fast ausschließlich nicht für die Behandlung der Sialorrhö zugelassen. In Anbetracht des erheblichen Leidensdrucks besteht noch ein hoher Bedarf an effektiven, gut verträglichen und bei Sialorrhö zugelassenen Medikamenten. Gute Erfahrungen hat Jost mit der sonographisch kontrollierten, intraglanulären Injektion von Botulinumtoxin in die großen Speicheldrüsen gemacht. Dadurch lässt sich der Speichelfluss ohne systemische Nebenwirkungen langanhaltend verringern [3]. In der Leitlinie wird diese Therapieoption als effektive und sichere Behandlungsform bei chronischer Sialorrhö empfohlen [3]. Im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Incobotulinumtoxin A (Xeomin®) bei Erwachsenen mit chronischer Sialorrhö (n = 184) bestätigt [2]. Die Studiendaten haben zur Zulassung von Incobotulinumtoxin A zur Behandlung der chronischen Sialorrhö bei Erwachsenen in den USA geführt [6]. Für Deutschland ist der Zulassungsantrag bereits eingereicht.

Tab. 1. Ursachen einer Sialorrhö [3]

Neurologische Defizite	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Zerebralparese, Hirntrauma, Hirninfarkt</li> <li>■ Neurologische Erkrankungen (u. a. Parkinson, amyotrophe Lateralsklerose, Schlaganfall)</li> </ul>
Fehlende Integrität der Mund-Kiefer-Region	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Fehlbildungen (z. B. Zahnfehlstellungen, Malokklusion)</li> <li>■ Gewebsdefekte: Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen in den verschiedenen Betreuungsphasen (postoperativ, per- oder postradiogen sowie palliativ)</li> </ul>
Gesteigerte Speichelproduktion als unerwünschte Arzneimittelwirkung	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Atypische Antipsychotika (v. a. Clozapin)</li> <li>■ Dopaminantagonisten bei Provokation eines Parkinsonoids mit verminderter Schluckfrequenz</li> </ul>

### Quelle

Prof. Dr. Wolfgang Jost, Wolfach, Prof. Dr. Rainer Laskawi, Göttingen, Meet-the-Expert „Begleiterscheinungen neurologischer Erkrankungen. Chronische Sialorrhö – chronisch unterschätzt?“, veranstaltet

von Merz Pharmaceuticals im Rahmen des DGN-Kongresses, Berlin, 1. November 2018.

### Literatur

1. Hill F, et al. Botulinum toxin for drooling in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:D012408.
2. Jost WH, et al. SLAXI: Efficacy and safety of xomin (incobotulinumtoxin A) for the treatment of sialorrhea in Parkinson's disease (PD) and other neurological conditions: Results of a phase III, placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Neurology* 2018;90(Suppl): Abstract S2.0007, [http://n.neurology.org/content/90/15\\_Supplement/S2.007](http://n.neurology.org/content/90/15_Supplement/S2.007) (Zugriff am 09.11.2018).
3. Leitlinie „Hypersalivation“, AWMF-Registernummer 017/075.
4. Tahmassebi JF, Curzon ME. Prevalence of drooling in children with cerebral palsy attending special schools. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:613–7.
5. Tiigimäe-Saar J, Tet al. Does botulinum neurotoxin type A treatment for sialorrhea change oral health? *Clin Oral Investig* 2017;21:795–800.
6. US-amerikanische Fachinformation Xeomin®, Stand Juli 2018, [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/125360s073lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125360s073lbl.pdf) (Zugriff am 09.11.2018).
7. Walshe M, et al. Interventions for drooling in children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD008624.

## Ende des Patentschutzes

# Adalimumab-Biosimilar mit ergonomisch optimiertem Fertigpen

Dr. Alexander Kretzschmar, München

**Mit dem Auslaufen des EU-Patentschutzes für das Adalimumab-Originalpräparat (Humira®) in der EU ist jetzt das Adalimumab-Biosimilar GP2017 verfügbar. Die Zulassung entspricht allen Indikationen des Referenzpräparats. Die Ergebnisse der konfirmatorischen Vergleichsstudie bei Plaque-Psoriasis wurden auf der von Hexal veranstalteten Launch-Pressekonferenz im Oktober 2018 in München vorgestellt.**

Mit GP2017 (Hyrimoz®) hat die Herstellerfirma Hexal ihr Biosimilar-Portfolio auf insgesamt sieben Substanzen ausgebaut, für ein achttes Biosimilar liegt ein positives Votum des CHMP der European Medicine Agency (EMA) vor. Die Entwicklung von GP2017 dauerte etwa sechs bis acht Jahre. Daraus wird die Komplexität der Entwicklung biosimilarer Antikörper deutlich. Biosimilars sind keine Generika, welche 1:1 dem Originalpräparat entsprechen. Sie sind vielmehr biotechnologisch hergestellte Folgepräparate von Biopharmazeutika, die laut EU-Zulassung innerhalb vordefinierter Abweichungen dem Originalpräparat

(Referenzpräparat) entsprechen müssen. Ein Biosimilar ist „essentially the same“ wie das Referenzpräparat, unterliegt aber als komplexes biologisches Arzneimittel ebenso wie das Referenzpräparat einer natürlichen, inhärenten Variabilität, erklärte Dr. Fritz Reiter, Holzkirchen. Im Gegensatz zur Entwicklung des Referenzpräparats fällt daher bei der Biosimilar-Entwicklung der meiste Aufwand für den Nachweis der Biosimilarität an – die exakte biologische und physikochemische Charakterisierung sowie Studien zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zwischen GP2017 und dem EU-Referenzpräparat (EU-refADA)

sowie zwischen dem US-Referenzpräparat (US-refADA). Bei GP2017 wurden dafür mehr als 40 Analysemethoden benutzt. Den Abschluss als letzten Nachweis der Biosimilarität bildete die zur Zulassung geforderte konfirmatorische Phase-III-Vergleichsstudie ADACCESS mit 253 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis [1].

### Vergleichsstudie bei Plaque-Psoriasis

Die Studie lief nicht nur über 16 Wochen bis zum Nachweis des primären Endpunkts (Verbesserung des adjustierten PASI-Score  $\geq 75\%$  [PASI-75]) entsprechend der Original-Zulassungsstudie des ref/ADA, sondern mit einer Verlängerungsphase bis Woche 51. Die Verlängerungsphase enthielt ein innovatives 4-Fach-Crossover-Design zum Nachweis eines möglichen Wirkverlusts durch einen mehrfachen Switch zwischen dem ref/ADA und GP2017. Derartige Umstellungen erhöhen erfahrungsgemäß das Risiko der Bildung neutralisierender Antikörper, so Prof. Diamant Thaçi, Lübeck. Die Auswertung nach 51 Wochen bestätigte die Biosimilarität zwischen GP2017 und dem ref/ADA beim primären und allen sekundären Endpunkten einschließlich der Sicherheitsparameter.