

Referiert & kommentiert

eine schubmodifizierende Medikation kaum mehr ansprechen sollte. Das Studiendesign ist in **Abbildung 1** dargestellt.

Vier Jahre länger gehen

Die Wahrscheinlichkeit für eine nach drei Monaten bestätigten Behinderungsprogression reduzierte sich unter Siponimod versus Placebo um 21 % ($p=0,013$). Für die Population der EXPAND-Studie würde dies bedeuten, dass sich die Zeit bis zum Verlust der Gehfähigkeit um 4,3 Jahre verlängert.

MSProDiscuss™

Das Online-Tool soll Therapeuten helfen zu entscheiden, ob bereits eine progrediente MS vorliegt.

<https://msprodiscuss.com/>



Subgruppenanalysen zeigten, dass ältere Patienten und Personen mit hohen EDSS-Werten profitierten. Tatsächlich war aber der Effekt bei Personen mit *niedrigen* EDSS-Werten noch stärker.

Das Sicherheitsprofil war ähnlich wie bei anderen Sphingosin-Rezeptor-modulatoren. Schwere unerwünschte Ereignisse traten unter Siponimod bei 18 % der Patienten auf (vs. 15 % unter Placebo)

Fazit

Siponimod wirkt bei sekundär progredienter multipler Sklerose. Es wird voraussichtlich in zwei verschiedenen Dosierungen auf den Markt kommen. Bei Patienten mit bestimmten Genotypen des Leberenzym CYP2C9 muss die Erhaltungsdosis von 2 mg/Tag auf 1 mg/Tag reduziert werden. Wie die Erstattung des genetischen Tests im Versorgungssystem organisiert werden kann, ist aktuell noch unklar. Die Frage nach dem richtigen Zeitpunkt für den Beginn einer Siponimod-Therapie ist schwer zu beantworten, da gerade auch Patienten im frühen Krankheitsstadium von Si-

CHMP-Empfehlung

Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) hat am 14. November 2019 die Zulassung von Mayzent® (Siponimod) empfohlen. Die Indikation lautet „Behandlung erwachsener Patienten mit sekundär progredienter multipler Sklerose (SPMS) mit aktiver Erkrankung, nachgewiesen durch Rezidive oder Bildgebung mit Merkmalen einer Entzündungsaktivität“.

ponimod profitieren. Die Zulassung in den USA ist sehr weit gefasst und schließt Patienten mit schubförmig-remittierender Erkrankung (RRMS) ein.

Quelle

Prof. Dr. med. Ralf Gold, Bochum, Priv.-Doz.
Dr. med. Olaf Hoffmann, Potsdam, Prof. Dr. med.
Dr. rer. nat. Markus Kipp, Rostock, Prof. Dr. med.
Dr. rer. nat. Sven Meuth, Münster; Symposium „Tatort SPMS mit SOKO Siponimod“, veranstaltet von Novartis im Rahmen der Jahrestagung 2019 der DGN, Stuttgart, 26. September 2019.

Morbus Parkinson im fortgeschrittenen Stadium**Was leisten ergänzende Therapien?**

DGN

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

Morbus Parkinson wird initial mit Dopaminagonisten oder Levodopa in Kombination mit Carbidopa behandelt. Im weiteren Verlauf der Erkrankung lässt die Levodopa-Wirkung trotz Dosissteigerungen nach, Nebenwirkungen nehmen zu. Ein mögliches Add-on für Patienten, die täglich mehr als 400 mg Levodopa benötigen und über erste motorische Komplikationen klagen, ist Safinamid. Die klinischen Ergebnisse wurden am 26. September 2019 auf einem von der Firma Zambon veranstalteten Satelliten-Symposium im Rahmen des 92. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie vorgestellt.

In Deutschland leben schätzungsweise 220 000 Patienten mit Morbus

Parkinson. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Aufgrund der

Infokasten: On-/Off-Phase

Die On-Off-Phasen beschreiben Wirkungsfluktuationen:

- In der On-Phase lassen sich Parkinsonsymptome gut medikamentös kontrollieren.
- In der Off-Phase kommt es trotz optimaler medikamentöser Therapie mit Dopaminagonisten, Levodopa, Monoaminooxidase-(MAO-)B- oder Catechol-O-Methyltransferase-(COMT-)Inhibitoren zu einer verminderten Beweglichkeit oder Dyskinesien.

Veränderung der Altersverteilung rechnen Experten in den kommenden Jahren mit einem deutlichen Anstieg der Inzidenz [2]. Nach derzeitigem Kenntnisstand handelt es sich um eine Multisystem-Degenerations-erkrankung: Neben dem dopaminergen System sind auch verschiedene nicht-dopaminerge Neurotransmittersysteme beteiligt. Die Erkrankung verläuft chronisch-progredient, klinische Symptome treten meist erst dann auf, wenn bereits 80 % des striatalen Dopamingehalts fehlen. Im fortgeschrittenen Stadium kann es zu Off-Phasen kommen, in denen sich die Symptome trotz optimaler Therapie nicht ausreichend kontrollieren lassen (**Kasten**).

Dualer Wirkungsmechanismus: Safinamid reduziert Off-Phasen

Ein hochspezifischer Monoaminoxidase(MAO)-B-Inhibitor ist das seit 2015 als Add-on zu einer Levodopa-Therapie zugelassene Safinamid (Xadago®). Neben der präsynaptischen Blockade der Dopamin-Wiederaufnahme wirkt Safinamid antiglutamaterg über Blockade der spannungsabhängigen Natriumkanäle.

Studien 016 und 018

Prof. Dr. Karla Eggert, Marburg, stellte auf dem DGN-Kongress die Ergebnisse der 6-monatigen Studie 016, der 18-monatigen Verlängerungsstudie 018 sowie der SETTLE-Studie vor. Den Studien ging jeweils eine vierwöchige Stabilisierungsphase voraus, in der die Levodopa-Dosierung optimiert wurde. In der doppelblinden Phase-III-Studie 016 wurden 669 Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom im mittleren bis späten Stadium eingeschlossen. In der Verlängerungsstudie 018 waren noch 544 Patienten dabei. Die Diagnose musste mindestens drei Jahre zurückliegen. Die Patienten waren mit Levodopa und anderen Dopaminergika vorbehandelt und wurden 1 : 1 : 1 auf drei Arme randomisiert: 50 mg/Tag sowie 100 mg/Tag Safinamid bzw. Placebo. Primäre Endpunkte waren die Veränderung der täglichen On-Zeit (016) und die Veränderungen auf der Dyskinesia Rating Scale (DRS) im On (018). In beiden Safinamid-Gruppen kam es zu einer Verbesserung der On-Zeit (ohne oder nur mit geringer Dyskinesie) nach 24 Wochen:

- von 9,5 auf 11,0 Stunden unter 100 mg/Tag Safinamid
- von 9,4 auf 10,9 Stunden unter 50 mg/Tag Safinamid
- von 9,3 auf 10,3 Stunden unter Placebo ($p = 0,01$ vs. 100 mg/Tag bzw. $p = 0,02$ vs. 50 mg/Tag Safinamid)

Der DRS-Gesamtwert im On nahm ebenfalls ab (31 % sowie 27 % Reduktion bzw. 3 % Reduktion unter 50 mg/Tag sowie 100 mg/Tag bzw. Placebo). Die durchschnittliche Änderung des DRS in Woche 78 betrug $-0,19$ und $-0,28$ bzw. $+0,32$ (Least squares).

Der primäre Endpunkt in 018 wurde jedoch nicht erreicht ($p = 0,2125$ für 50 mg/Tag und $p = 0,1469$ für 100 mg/Tag Safinamid). Allerdings hatten 74 % der Patienten zu Beginn der Studie nur leichte oder gar keine Dyskinesien, sodass wenig Raum für Verbesserungen bestand, so Eggert. Daher wurde eine Post-hoc-Analyse durchgeführt: Bei den 242 Patienten mit moderaten bis schweren Dyskinesien bei Studienaufnahme ($DRS > 4$) ergab sich unter 100 mg/Tag Safinamid eine signifikante Verbesserung (DRS nach 24 Monaten: 6,4 vs. 7,0; $p = 0,0317$). Auch Faktoren wie emotionales Wohlbefinden und Depressionen wurden unter Safinamid signifikant verbessert, wie Post-hoc-Analysen der Studien 016/018 ergaben.

SETTLE-Studie

In der ebenfalls doppelblinden SETTLE-Studie erhielten die Patienten anfangs 50 mg/Tag Safinamid, nach 14 Tagen wurde die Dosis auf 100 mg/Tag erhöht. Primärer Endpunkt war auch hier die Änderung der On-Zeit: Nach 24 Wochen war die tägliche Gesamt-On-Zeit unter Safinamid von 9,3 auf 10,7 Stunden, unter Placebo von 9,1 auf 9,6 Stunden gestiegen ($p < 0,001$).

Die Reduktion der Off-Zeiten war ähnlich wie bei anderen Add-on-Therapien zu Levodopa, darunter Opicapone, Rasagilin oder Entacapon (**Abb. 1**).

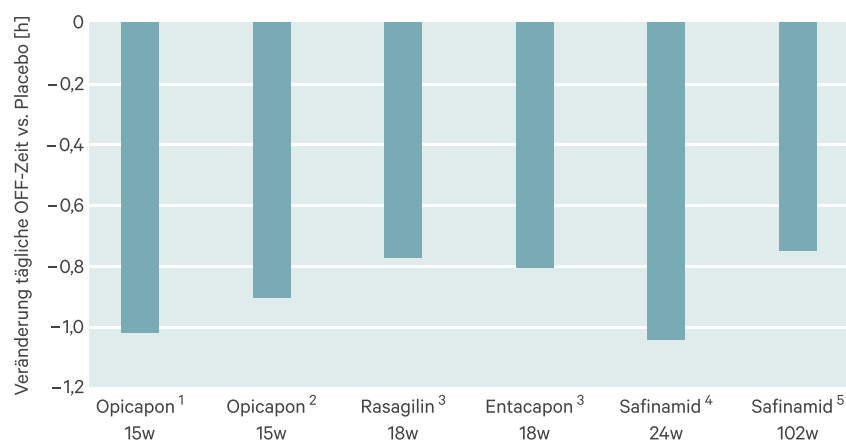


Abb. 1. Parkinson-Krankheit: Reduktion der Off-Zeit durch verschiedene Add-on-Arzneimittel zu Levodopa. Der Vergleich basiert auf unterschiedlichen Studien, die nicht mit der Zielsetzung eines Vergleichs initiiert wurden.

¹BIPARK I [Ferreira JJ, et al. Lancet Neurol 2016]; ²BIPARK II [Lees AJ, et al. JAMA Neurol 2017]; ³LARGO [Rascol O, et al. Lancet 2005]; ⁴SETTLE [Schapira AH, et al. JAMA Neurol 2017]; ⁵Studie 018 [Borghain R, et al. Mov Disord 2014]

Weniger Schmerzen

Auch Schmerzen waren unter Safinamid nach 24 Wochen signifikant geringer als unter Placebo, wie *Prof. Dr. Heinz Reichmann, Dresden*, ausführte: Patienten, die Safinamid nahmen, benötigten etwas seltener (24 % vs. 30 %) und auch weniger Analgetika.

Aktivierende Therapien als entscheidende Begleitung

Tanzen, Yoga, Ergo- und Physiotherapie: Neben der medikamentösen Therapie haben auch nichtmedikamentöse Verfahren bei Parkinson eine hohe Bedeutung. *Prof. Dr. Georg Ebersbach, Beelitz-Heilstätten*, stellte unter anderem „Cueing“ als eine aktivierende Therapie vor: Mit externen Auslösern lassen sich motorische Blockaden (Freezing) überwinden. Die veränderte Wahrnehmung unter der Erkrankung führt zu einem „un-

derscaling“ motorischer Leistungen, zum Beispiel bei der Schrittlänge oder Körperhaltung, aber auch bei der Sprechlautstärke (Hypophonie). Eine amplitudenorientierte Therapie hat hier eine „Rekalibrierung“ zum Ziel. Die europäische Physiotherapie-Leitlinie „Idiopathisches Parkinson-Syndrom“ [3] soll Anhaltspunkte für eine multiprofessionelle Therapie geben. Wichtig ist Ebersbach zufolge ein breites Spektrum an Therapieansätzen, die auch einen Transfer in den Alltag des Patienten erlauben. Die Dosis ist auch hier entscheidend. Es fehlt allerdings flächendeckend an spezialisierten Therapeuten.

Fazit

Safinamid kann als sicher, effizient und effektiv für die Behandlung motorischer Fluktuationen erachtet werden. Vor allem Patienten im mittleren Stadium

können profitieren und es lassen sich dosisabhängige Nebenwirkungen der Dopaminergika-Therapie reduzieren. Einen wichtigen Stellenwert haben auch nichtmedikamentöse Therapien.

Quelle

Prof. Dr. Karla Eggert, Marburg, Prof. Dr. Heinz Reichmann, Dresden, Prof. Dr. Georg Ebersbach, Beelitz-Heilstätten, Satellitensymposium „Herausforderungen bei der Parkinson-Krankheit: Was leisten ergänzende Therapien?“, veranstaltet von Zambon, im Rahmen des 92. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 26. September 2019, Stuttgart.

Literatur

1. Avila A, et al. Rasagiline and safinamide as a dopamine-sparing therapy for Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2019;140:23–31.
2. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom. 2016. AWMF-Register-Nummer: 030-010.
3. Keus SHJ, et al. Europäische Physiotherapie-Leitlinie zum idiopathischen Parkinson-Syndrom. 2014; KNGF/ParkinsonNet, the Netherlands.

Schwere neurodegenerative Erkrankungen

Neue Wege in der Therapie

DGN

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

Neurodegenerative Erkrankungen zu behandeln, ist herausfordernd. Während es für die multiple Sklerose (MS) bereits zahlreiche Therapieoptionen gibt, ist der „unmet medical need“ z. B. für Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) oder spinale Muskelatrophie (SMA) weiterhin hoch. Einige Entwicklungen stellten Experten am 27. September 2019 auf einem von der Firma Roche veranstalteten Pressegespräch im Rahmen des 92. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) vor.

Multiple Sklerose: Ocrelizumab

Der multiplen Sklerose liegt eine Dauerinflammation zugrunde: Auch außerhalb der Schübe finden sich Entzündungszellen im Gewebe. Um Patienten eine Hirnbiopsie ersparen zu können, werden weiterhin aussagekräftige Biomarker gesucht. Ein

interessanter Kandidat für die Überwachung des Behandlungseffekts sind *Prof. Dr. med. Volker Limmroth, Köln*, zufolge Neurofilamente im Liquor (NfL). Der gegen CD20 auf B-Lymphozyten gerichtete monoklonale Antikörper Ocrelizumab (Ocrevus®) reduziert die NfL-Spiegel signifikant.

Dieser Biomarker ist zwar nicht spezifisch für MS, eignet sich Limmroth zufolge aber für die Verlaufskontrolle von Patienten, die keine weiteren Erkrankungen haben.

Für Ocrelizumab liegen inzwischen die 6-Jahres-Daten der Studien ORATORIO und OPERA vor. Für die primär progrediente MS (PPMS) ergab sich nach 6,5 Jahren Beobachtungszeit für Patienten mit einem früheren Therapiebeginn und einer kontinuierlichen Ocrelizumab-Gabe eine geringere Behinderungsprogression als bei späterer Einstellung auf den Antikörper (Hazard-Ratio [HR] inkl. offene Verlängerungsphasen 0,72; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,58–0,89; $p = 0,002$). Auch bei der schubförmigen MS (RRMS) führte ein früher Therapiestart auf lange Sicht zu einer signifikanten Reduktion der Behinderungsprogression.