

Morbus Parkinson



## Kontinuierlich subkutan verabreichtes Foslevodopa-Foscarbidopa bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Mit einem Kommentar des Autors

**In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie verbesserte die subkutane Gabe von Foslevodopa-Foscarbidopa bei Patienten mit fortgeschrittenem M. Parkinson die motorischen Fluktuationen, mit Vorteilen sowohl bei der On-Zeit ohne lästige Dyskinesien als auch bei der Off-Zeit. Foslevodopa-Foscarbidopa könnte eine nichtchirurgische Alternative für Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit darstellen.**

Levodopa ist die wirksamste symptomatische Therapie der Parkinson-Krankheit. Bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit treten bei chronischer oraler Levodopa-Therapie motorische Fluktuationen auf. Man unterscheidet beim fortgeschrittenen Parkinson-Syndrom die On-Zeit, in der die Patienten beweglich sind, aber potenziell unter Dyskinesien leiden, und die Off-Zeit, in der die Patienten nicht gut beweglich sind.

*Foslevodopa-Foscarbidopa* ist eine lösliche Formulierung von Levodopa- und Carbidopa-Prodrugs, die als subkutane Dauerinfusion an 24 Stunden/Tag verabreicht wird. Jetzt sollte die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Formulierung bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit untersucht werden.

### Studiendesign

Die 12-wöchige randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie wurde an 65 akademischen und kommunalen Studienzentren in den USA und Australien durchgeführt. Teilnehmen konnten Parkinsonpatienten mit einer auf Levodopa ansprechenden fortgeschrittenen Krankheit, deren Symptome unter der derzeitigen Therapie nur unzureichend kontrolliert werden konnten, einschließ-

lich einer durchschnittlichen täglichen Off-Zeit von mindestens 2,5 Stunden.

Die Probanden wurden 1:1 randomisiert und erhielten im Double-Dummy-Design entweder eine kontinuierliche subkutane Infusion von Foslevodopa-Foscarbidopa plus oralem Placebo oder orales Levodopa-Carbidopa mit sofortiger Wirkstofffreisetzung plus einer kontinuierlichen subkutanen Infusion von Placebo-Lösung. Vor Beginn der Doppelblindphase erhielten alle Teilnehmer in einer zwei- bis dreiwöchigen Stabilisierungsphase orales Levodopa-Carbidopa mit sofortiger Wirkstofffreisetzung in einer Dosis, die der zuvor eingenommenen Dosis von Levodopa und einem ggf. eingenommenen COMT (Catechol-O-Methyltransferase)-Hemmer äquivalent war. Anhand dieser Dosis wurde dann die Dosierung/Infusionsrate von Foslevodopa-Foscarbidopa für die Doppelblindphase ermittelt. Andere Parkinson-Therapeutika blieben über die gesamte Studiendauer unverändert. Die Studienteilnehmer, die behandelnden Prüfärzte, das Personal des Studienzentrums und der Sponsor (AbbVie) waren hinsichtlich der Zuweisung zur Behandlungsgruppe maskiert.

Der primäre und der erste wichtige sekundäre Endpunkt in einer hierar-

chischen Teststrategie waren die Veränderung der On-Zeit ohne störende Dyskinesien bzw. der Off-Zeit vom Ausgangswert bis zur Woche 12. Die Sicherheit und Verträglichkeit wurden während der gesamten Studie bewertet.

### Ergebnisse

Zwischen Oktober 2020 und September 2021 wurden 270 Patienten auf ihre Eignung zur Studienteilnahme untersucht. Von diesen wurden 174 eingeschlossen, und letztlich erhielten 141 nach dem Zufallsprinzip Foslevodopa-Foscarbidopa (n = 74) oder orales Levodopa-Carbidopa (n = 67). Die Patienten waren im Mittel 66 Jahre alt und 70 % waren Männer. Die Erkrankung bestand bei 33 % der Patienten seit mehr als 10 Jahren. Die mittlere Levodopa-Dosis bei Einschluss in die Studie betrug 1000 mg/Tag. 42 % der Patienten benötigten zusätzlich einen Dopaminagonisten. Die durchschnittliche Off-Zeit betrug 6,13 h/Tag und die On-Zeit mit Dyskinesien 9,34 Stunden. Der MDS-UPDRS-II-Score (Erfahrungen des täglichen Lebens unter motorischen Aspekten) betrug 14,34 (von 56 möglichen Punkten).

### Weniger motorische Fluktuationen

Im Vergleich zu Levodopa-Carbidopa zeigte sich unter Foslevodopa-Foscarbidopa ein signifikant größerer Anstieg der On-Zeit ohne störende Dyskinesien, im Mittel um 2,72 Stunden vs. 0,97 Stunden. Die Differenz betrug 1,75 Stunden mit einem 95%Konfidenzintervall (KI) von 0,46 bis 3,05 (p = 0,0083). Dies ging einher mit einer signifikant größeren Verringerung der Off-Zeit, nämlich -2,75 Stunden vs. -0,96 Stunden (Differenz -1,79 h; 95%-KI 0,63 bis -3,03; p = 0,0054).

Die Ergebnisse für die Beeinträchtigung durch das Parkinson-Syndrom gemessen mit dem MDS-UPDRS-II-Score war zwischen den beiden Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Daher endete die hierarchische Prüfung nach dem ersten sekundären Endpunkt.

### Unerwünschte Lokalreaktionen

Unerwünschte Ereignisse wurden bei 63 (85 %) von 74 Patienten in der Foslevodopa-Foscarbidopa-Gruppe gegenüber 42 (63 %) von 67 in der Levodopa-Carbidopa-Gruppe gemeldet. Die Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen ähnlich mit sechs (8 %) Patienten gegenüber vier (6 %) Patienten. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in der Foslevodopa-Foscarbidopa-Gruppe waren Reaktionen an der Infusionsstelle als Erythem 27 %, Schmerzen 26 %, Zellulitis 19 % und Ödeme 12 % (Levodopa-Carbidopa oral: 1 %, 1 %, 0 %, 0 %), von denen die meisten nicht schwerwiegend waren und eine leichte bis mittelstarke Ausprägung hatten. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen führten bei 16 (22 %) Teilnehmern in der Foslevodopa-Foscarbidopa-Gruppe zum vorzeitigen Absetzen des Studienmedikaments gegenüber einem (1 %) Teilnehmer in der oralen Levodopa-Carbidopa-Gruppe.

### Kommentar

Prinzipiell gibt es mehrere Möglichkeiten, Patienten mit nicht ausreichender Wirkung von Levodopa bzw. bei ausgeprägten Wirkungsfluktuationen im fortgeschrittenen Stadium der Parkinson-Erkrankung zu behandeln. Die besten Daten gibt es für die tiefe Hirnstimulation, die allerdings nicht für alle Patienten in Betracht kommt. Weitere Möglichkeiten sind die kontinuierliche subkutane Gabe von Apomorphin oder die intestinale Gabe eines Levodopa-Carbidopa-Gels über eine intestinale Sonde. In der hier vorliegenden Studie wurde erstmals die kontinuierliche subkutane Gabe von Foslevodopa-Foscarbidopa bei Patienten mit fortgeschrittenem Parkinson-Syndrom untersucht. Die Studie war für den primären Endpunkt positiv. Allerdings gab es auch eine Vielzahl von Problemen. Die Abbruchrate war in der subkutanen Gruppe deutlich höher als in der oralen Gruppe. Der wesentlichste Nachteil der subku-

tanen Gabe sind lokale Reaktionen, die auch die häufigste Ursache für Therapieabbrüche waren. Die Studie zeigte für die Lebensqualität der betroffenen Parkinson-Patienten keinen signifikanten Unterschied zwischen der neuen Therapie und der traditionellen Therapie. Leider gibt es bisher keine Vergleichsstudien, die beispielsweise diese neue Therapieform mit der subkutanen Gabe von Apomorphin oder der intestinalen Gabe von Levodopa-Gel untersuchten.

### Quelle

Soileau MJ, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2022;21:1099–109.

## Parkinson-Krankheit

### Management von Off-Episoden mit inhalativem Levodopa

Sabine M. Rüdeshim, Frechen

**Mit inhalativem Levodopa können Off-Episoden schnell überwunden werden – auch bei Patienten mit eingeschränkter Motilität oder Schluckstörungen. Arzneimittel-formulierung und Verabreichungssystem ermöglichen eine reproduzierbare und bequeme Verabreichung der Behandlung, wie erste Erfahrungen aus dem Praxisalltag bestätigen, die bei einem von Esteve veranstalteten Symposium im Rahmen des DGN-Kongresses 2022 vorgestellt wurden.**

Zur Behandlung von Morbus Parkinson gilt Levodopa in Kombination mit einem Dopa-Decarboxylase-Inhibitor als Goldstandard. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung steigt jedoch oft die Einnahmefrequenz von Medikamenten aufgrund zusätzlicher Sympto-

me. Gleichzeitig ist die Aufnahme der Medikation oft durch gastrointestinale Motilitätsstörungen vermindert. Hinzu kommt, dass viele Betroffene schon in der Frühphase der Erkrankung unter oropharyngealer Dysphagie leiden, die jedoch von Patienten und Ärzten oft

nicht adäquat wahrgenommen wird und meist lediglich mithilfe apparativer Diagnostik festgestellt werden kann. Dabei sind Kapseln noch am einfachsten zu schlucken, während ovale Tabletten am schwierigsten zu schlucken waren, wie eine prospektive, kontrollierte Kohortenstudie zeigte [1].

### Neue Therapieoption: inhalatives Levodopa

Dysphagie führt jedoch nicht nur zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität, sondern auch zu einer unzureichenden Arzneimittelwirkung, die mit zu episodischen motorischen Fluktuationen (Off-Episoden) beitragen kann. Zur Überwindung der Off-Phase stehen mit löslichem Levodopa oder subkutan injiziertem Apomorphin bereits schnell wirksame Arzneimittel zur Verfügung. Für die Betroffenen stellt es jedoch eine Verbesserung dar, wenn die Behandlung