

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 im 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

von Off-Episoden unabhängig vom Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme und ihrer Zusammensetzung sowie mit einer nicht invasiven Applikationsform erfolgen kann, wie es mit dem seit Mitte 2022 in Deutschland zur Verfügung stehenden ersten inhalativen Levodopa-Medikament möglich ist [3]. Durch die pulmonale Absorption ist zudem der Wirkungseintritt schneller als bei oraler Gabe [5]. Die Ergebnisse der Placebo-kontrollierten, doppelblinden, randomisierten Zulassungsstudie zeigten eine schnelle und anhaltende Verbesserung der motorischen Funktionen: Bereits nach 10 Minuten verbesserten sich im Vergleich zu Placebo die Symptome, mit einem statistisch signifikanten Wirkungsmaximum nach 30 Minuten (10 vs. 6 Punkte in der Unified Parkinson Disease Rating Scale Teil III). Der Effekt hielt auch nach 60 Minuten noch an. Die Therapie wurde im Allgemeinen gut vertragen. Als häufigste Nebenwirkung wurde mit 15,6% Husten beobachtet – es wurde jedoch keine Beeinträchtigung der Lungenfunktion festgestellt und es traten lediglich wenige Dyskinesien auf [2]. Das Präparat kann im Bedarfsfall bis zu 5-mal täglich angewendet werden. Dafür werden zwei mit Levodopa-Pulver ge-

füllte Hartkapseln nacheinander in den Inhalator platziert und inhaliert. Pro Kapsel sind mehrere Atemzüge erlaubt. Die Applikation erfordert jedoch etwas Übung, deshalb sollten die Patienten in der richtigen Anwendung des Inhalators geschult werden – auch, um den Hustenreflex zu unterbinden. Dieser kann beispielsweise durch langsames und kontrolliertes Einatmen unterdrückt werden. Ist die Atemtechnik jedoch erst einmal erlernt, kann sie nahezu von allen Patienten angewendet werden.

Anwendererfahrungen aus der Praxis

Erste Erfahrungen unter Routinebedingungen seit Juni 2022 bestätigen die positiven Effekte des Einsatzes von inhalativem Levodopa bei guter Verträglichkeit. Fallbeispiele von noch im Berufsleben stehenden Betroffenen, bei denen die bisherigen Therapieversuche nicht zufriedenstellend waren, bestätigen neben der Wirksamkeit und Verträglichkeit auch die Akzeptanz der neuen Applikationsform, die für die Betroffenen eine wichtige Erweiterung der bisherigen Behandlungsmöglichkeiten darstellt. Aufgrund ihrer hohen Variabilität sind Off-Phasen unter Umständen schwer zu

erkennen. Zukünftig sollen mithilfe von tragbaren, technologiegestützten Sensoren (Wearables) Off-Episoden frühzeitig identifiziert werden können, um das therapeutische Fenster bestmöglich zu nutzen [4].

Quelle

Priv.-Doz. Dr. med. David Pedrosa, Marburg, Prof. Dr. med. Tobias Warnecke, Osnabrück, Dr. med. Michael Lorraine, Düsseldorf, Symposium „Management von OFF-Episoden mit inhalativem Levodopa“, veranstaltet von Esteve Pharmaceuticals GmbH im Rahmen des DGN-Kongresses, Berlin, 4. November 2022.

Literatur

1. Buhmann C, et al. Pill swallowing in Parkinson's disease: A prospective study based on flexible endoscopic evaluation of swallowing. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;62:51–6.
2. LeWitt PA, et al. Safety and efficacy of CVT-301 (levodopa inhalation powder) on motor function during off periods in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019;18:145–54.
3. Safirstein BE, et al. Pharmacokinetics of inhaled levodopa administered with oral carbidopa in the fed state in patients with Parkinson's disease. *Clin Ther* 2020;42:1034–46.
4. Tabatabaei SAH, et al. Machine learning techniques for Parkinson's disease detection using wearables during a timed-up-and-go-test. *Curr Dir Biomed Eng* 2020;6:20203097.
5. Ye V, et al. The future of dry powder inhaled therapy: Promising or discouraging for systemic disorders? *Int J Pharm* 2022;614:121457.

Morbus Parkinson

Zusatztherapie mit Safinamid hat positive Effekte auch auf nichtmotorische Symptome

Sabine M. Rüdeshcim, Frechen

Studien belegen den breiten Nutzen der Add-on-Therapie mit Safinamid zu Levodopa bei motorischen und auch nichtmotorischen Symptomen der Parkinson-Krankheit. Real-Life-Daten unterstreichen das gute Sicherheitsprofil auch bei speziellen Patientengruppen. Sie wurden bei einem von Zambon veranstalteten Symposium im Rahmen des DGN-Kongresses 2022 diskutiert.

Morbus Parkinson ist durch eine chronische, progrediente Störung der Motorik mit Akinese, Tremor und

Rigor der Muskulatur gekennzeichnet ist. Zudem treten nichtmotorische Symptome auf, zu denen neuropsychiatri-

sche Störungen, wie Depression, Fatigue und Demenz zählen. Auch Schmerzen sind ein häufiges und behinderndes Symptom.

Safinamid (Xadago®) ist unter anderem ein selektiver und reversibler Hemmer der Monoaminoxidase (MAO) B. Es moduliert sowohl das dopaminerge als auch das glutamaterge System und ermöglicht so positive Effekte nicht nur auf die motorischen, sondern auch auf die nichtmotorischen Symptome.

Die Veränderung des Gesamtscores der Skala für nichtmotorische Symptome (NMSS; Spanne 0–360) war primärer Wirksamkeitsendpunkt in der prospektiven, offenen, einarmigen Studie SAFI-NONMOTOR, an der 50 Patienten in