

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

fünf spanischen Zentren teilnahmen [3]. Vom Ausgangswert bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nach sechs Monaten sank der NMSS-Gesamtscore um 38,5%, nämlich von 97,5 auf 59,9 Punkte. Aufgeschlüsselt nach Bereichen wurde eine Verbesserung in den Bereichen Schlaf/Fatigue (-35,8%), Stimmung/Apathie (-57,9%), Aufmerksamkeit/Gedächtnis (-23,9%), gastrointestinale Symptome (-33%), Harnsymptome (-28,3%) und Schmerzen bzw. Sonstiges (-43%) beobachtet. Auch die Lebensqualität verbesserte sich mit einem Rückgang des PDQ-39SI (Summenindex des 39-item Parkinson's disease questionnaire; Spanne 0-100) um 29,4% (von 30,1 auf 21,6) [3].

In einer Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Safinamid zur Schmerzlinderung bei Parkinson-Patienten mit motorischen Fluktuationen wurde festgestellt, dass Safinamid im Vergleich zu Placebo signifikant die PDQ-39-Items 37 (schmerzhafte Krämpfe oder Spasmen) sowie 39 (unangenehm heiß oder kalt) verbesserte und signifikant die Anzahl der begleitenden Schmerzbehandlungen reduzierte [2].

Auch vulnerable Subgruppen profitieren

Real-World-Daten bestätigen den Nutzen der Add-on-Therapie mit Safinamid: In der europäischen retrospektiv-prospektiven Kohorten-Beobachtungsstudie SYNAPSES wurde die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Safinamid unter den Bedingungen der klinischen Praxis untersucht [1]. Das primäre Studienziel war die Erfassung unerwünschter Ereignisse innerhalb des einjährigen Beobachtungszeitraums in der Gesamtpopulation (n=1558) und bei prädefinierten Subgruppen unter Real-Life-Bedingungen. Dabei schloss die Studie auch Parkinson-Patienten ein, die sonst meist

nicht in Studien repräsentiert sind, wie Ältere >75 Jahre (25%) oder solche mit psychiatrischen (42%) und anderen relevanten Komorbiditäten (71%).

Insgesamt wurde bei 46% der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis und bei 9% ein schweres unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden bei 28% der Patienten beobachtet und waren bei 2% der Patienten schwergradig ausgeprägt. Lediglich 2% der unerwünschten Ereignisse wurden als eindeutig Safinamid-bedingt eingestuft. Das Sicherheitsprofil von Safinamid stimmte in den Patientensubgruppen – Ältere bzw. Patienten mit Komorbiditäten oder psychiatrischen Erkrankungen – weitgehend mit dem in der Gesamtpopulation überein. Dabei bestanden keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Behandlungsmuster zwischen den Patientensubgruppen.

Weiterhin wurde festgestellt, dass Safinamid motorische Fluktuationen, insbesondere Wearing-off-Symptome und frühmorgendliche Fluktuationen, um 40 bis 50% reduzierte, wobei bereits bei der ersten Post-Baseline-Visite nach vier Monaten ein Effekt beobachtet wurde. Obwohl für Dyskinesien eigentlich ein Anstieg über die Zeit zu erwarten war, nahmen sie von 39,2% auf 27,8% ab. Am Ende des Beobachtungszeitraums zeigten 39% der Patienten eine klinisch signifikante Verbesserung im Gesamtscore der Unified Parkinson's Disease Rating Scale und 45% eine klinisch signifikante Verbesserung im Rahmen der motorischen Untersuchung [1].

Aktivierende Therapien unterstützen

Die medikamentöse Behandlung der Parkinson-Symptome ist die Therapie der ersten Wahl. Doch trotz Medikamenten und tiefer Hirnstimulation, die

nach den aktuellen DGN-Leitlinien insbesondere für Patienten im fortgeschrittenen Stadium mit medikamentös ausbehandelten Fluktuationen geeignet ist, führt die Parkinson-Krankheit vielfach zu verminderter Aktivität, Aufgabe des Berufs und schwerer Behinderung. Es stehen jedoch weitere, nichtmedikamentöse Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, welche die Symptome unterstützend verbessern können. So sollten aktivierende Therapien neben der medikamentösen Behandlung die zweite Säule der Parkinson-Versorgung bilden, da diese den Verlauf der Krankheit verlangsamen können. Anregungen dafür bietet zum Beispiel das neue kostenlose Ratgebermagazin „Gymnastik fürs Gehirn“, das kognitive Trainings zur Verbesserung von geistiger Leistungsfähigkeit und Lebensqualität beschreibt und viele Tipps für den Alltag vermittelt.

Quelle

Prof. Dr. Wolfgang Jost, Wolfach, Dr. André Maier, Berlin, Prof. Dr. Georg Ebersbach, Beelitz, Symposium „Update M. Parkinson und neue Perspektiven bei der ALS“, veranstaltet von Zambon GmbH im Rahmen des DGN-Kongresses, Berlin, 3. November 2022.

Literatur

1. Abbruzzese G, et al. A European observational study to evaluate the safety and the effectiveness of safinamide in routine clinical practice: the SYNAPSES trial. *J Parkinsons Dis* 2021;11:187-98.
2. Cattaneo C, et al. Long-term efficacy of safinamide on Parkinson's disease chronic pain. *Adv Ther* 2018;35:515-22.
3. Santos-García D, et al. Safinamide improves non-motor symptoms burden in Parkinson's disease: an open-label prospective study. *Brain Sci* 2021;11:316.