

Memantin wurde gut vertragen, es traten nur selten leichte bis mittelschwere unerwünschte Ereignisse auf. Dazu zählten virale Atemwegsinfektionen und temporärer Schwindel, die bei 11 % bzw. 10 % der Memantin-Patienten und in 15 % bzw. 8 % der Fälle in der Placebo-Gruppe auftraten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachteten die Autoren nicht. Die Memantin-Konzentrationen im Plasma waren deutlich niedriger als die, die bei Morbus Alzheimer therapeutisch wirksam sind.

Kommentar

Grundlage der hier durchgeführten Studie war die Hypothese, dass sich eine Überexpression von Glutamat im

Gehirn negativ auf neurodegenerative Prozesse auswirkt und eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie des Down-Syndroms spielt. Memantin ist ein NMDA(N-Methyl-D-aspartat)-Rezeptorantagonist und war in präklinischen Modellen an transgenen Mäusen wirksam. In der durchgeführten Studie gab es allerdings keinen Anhaltspunkt für einen Einfluss von Memantin auf neuropsychologische Funktionen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Down-Syndrom. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass bei einem Teil der Patienten Memantin-Serumspiegel erreicht wurden, die deutlich niedriger waren als die, die bei der Therapie der Alzheimer-Demenz als therapeutisch

gelten. Ungeachtet dessen gibt es aber im Moment keine Indikation, Patienten mit Down-Syndrom mit Memantin zu behandeln.

Quelle

Costa ACS, et al. Safety, efficacy, and tolerability of memantine for cognitive and adaptive outcome measures in adolescents and young adults with Down syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2022;21:31–41.

Literatur

1. Boada R, et al. Antagonism of NMDA receptors as a potential treatment for Down syndrome: a pilot randomized controlled trial. *Transl Psychiatry* 2012;2:e141.

Morbus Parkinson

Inhalatives Levodopa verbessert Off-Phasen

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

Ab Mitte 2022 wird in Deutschland das erste inhalative Levodopa verfügbar sein. Es kann Patienten mit Morbus Parkinson helfen, Off-Phasen zu umgehen. Auf dem Kongress für Parkinson und Bewegungsstörungen im März 2022 stellten Experten die Ergebnisse der Zulassungsstudie vor.

Zur Behandlung von Patienten mit Morbus Parkinson ist orales Levodopa in Kombination mit einem Dopadecarboxylase-Hemmer nach wie vor der Goldstandard. Bei vielen Patienten treten mit der Zeit jedoch Wirkungsschwankungen auf, die sich in Form von Dyskinesien und Bewegungsverlusten manifestieren. Mit Inbrija® wird voraussichtlich ab Mitte 2022 das erste inhalative Levodopa-Arzneimittel in Deutschland zur Verfügung stehen. Es wurde als Add-on für die intermittierende Behandlung von Off-Episoden bei erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson zugelassen, die mit Levodopa/Dopadecarboxylase-Hemmer behandelt werden.

Zulassungsrelevant waren die Ergebnisse einer 12-wöchigen, randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie [2]. Die Teilnehmer hatten im Median vor 8,3 Jahren ihre Parkinson-Diagnose erhalten und 3,5 Off-Episoden pro Tag mit einer Dauer von 5,5 Stunden (inklusive

Off am Morgen). Die tägliche Levodopa-Dosis betrug 828 mg. Die Teilnehmer erhielten zusätzlich zu ihrer oralen Basismedikation 1:1:1 randomisiert 60 mg (n=113) bzw. 84 mg (n=114) inhalatives Levodopa (CVT-301) oder Placebo (n=112), das sie zu Beginn einer Off-Phase einsetzten. Primärer Endpunkt war die Veränderung auf der standardisierten Symptomskala „Unified Parkinson’s Disease Rating Scale“ (UPDRS) Teil III nach 30 Minuten.

Schneller Wirkungseintritt ...

Unter CVT-301 verbesserten sich die Symptome bereits nach zehn Minuten signifikant gegenüber Placebo. Das Wirkungsmaximum war nach 30 Minuten erreicht (10 vs. 6 Punkte nach UPDRS, Teil III, Tab. 1). In Woche 12 waren 60 Minuten nach Inhalation unter

Tab. 1. Inhalatives Levodopa: ausgewählte Studienergebnisse (nach [2])

	CVT-301 84 mg versus Placebo	CVT-301 60 mg versus Placebo
Änderung im UPDRS nach 30 min [Least square Unterschied (95%-KI)]	-3,92 (-6,84 bis -1,00); p = 0,0088	-3,07 (-5,99 bis -0,16); p = 0,039
Responder nach 60 Minuten [Odd-Ratio (95%-KI)]	2,65 (1,48 bis 4,76); p = 0,0027	2,30 (1,29 bis 4,10); p = 0,006

KI: Konfidenzintervall; UPDRS: Unified Parkinson’s Disease Rating Scale

84 mg CVT-301 58 % der Teilnehmer im On-Zustand versus 36 % unter Placebo ($p=0,0027$). Unter 60 mg waren es 56 % [2]. Mit 71 % unter 84 mg bzw. 62 % unter 60 mg fühlten sich in Woche 12 signifikant mehr Teilnehmer unter Verum besser als unter Placebo (46 %).

In der Wirksamkeitsstudie wurde die Überbrückung morgendlicher Off-Episoden ausgeschlossen, da das Arzneimittel keinen Dopadecarboxylase-Hemmer enthält. Es zeigte sich in einer weiteren Studie jedoch auch für morgendliche Off-Episoden wirksam und sicher [1].

... bei gutem Sicherheitsprofil

Die in klinischen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Husten, Stürze, Infektionen der oberen Atemwege, Dyskinesien und verfärbtes Sputum. Letzteres falle zwar auf, sei Jan Kassubek, Ulm, zufolge aber nicht gefährlich. Husten trat dosisunabhängig auf und sei auf den Applikationsweg zurück-

zuführen. Im Allgemeinen war CVT-301 gut verträglich und beeinträchtigte die Lungenfunktion der Patienten nicht. Bei Asthma, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder anderen chronischen Lungenerkrankungen wird die Anwendung laut Kassubek jedoch nicht empfohlen.

Fazit

Inhalatives Levodopa erwies sich als Add-on zu einer Basistherapie mit Levodopa und einem Dopadecarboxylase-Hemmer zur Überbrückung von Off-Episoden als wirksam und sicher. Thomas Müller, Berlin, hob den schnellen Wirkeintritt des Inhalativums hervor. Vorteilhaft sei zudem, dass keine Dosisfindung nötig ist und die Anwendung unabhängig von Mahlzeiten und der Nahrungszusammensetzung erfolgen kann. Das Add-on kann bis zu fünfmal täglich angewendet werden und ermöglicht den Patienten eine Eigenkontrolle über ihre Off-Phasen. Die in-

halative Anwendung umgeht die Gefahr des Verschluckens während einer Off-Phase. Zu Anfang sollten Behandler sich etwas Zeit nehmen, ihren Patienten die Anwendung des Inhalators zu zeigen, so Müller.

Quelle

Prof. Dr. med. Thomas Müller, Berlin, Prof. Dr. med. Jan Kassubek, Ulm, Symposium „Neue Inhalationstherapie zum Management von OFF-Perioden bei Parkinson“, im Rahmen des Deutschen Kongresses für Parkinson und Bewegungsstörungen und anschließendes Meet-the-Expert, veranstaltet von ESTEVE, 26. März 2022, virtuell.

Literatur

1. Hauser RA, et al. Orally inhaled levodopa (CVT-301) for early morning OFF periods in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;64:175–80.
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.

Depot-Therapie ohne Latenzphase

Evolution in der Schizophrenie-Therapie

Dr. Alexander Kretschmar, München

Zu den vielfältigen Gründen für den Nicht-Einsatz von Depot-Antipsychotika gehören auch Vorbehalte wegen einer zu komplexen Umstellung auf eine Depot-Therapie, bei der eine orale Begleittherapie oder zusätzliche initiale Injektionen bis zum Erreichen eines Wirkstoff-Steady-States unter dem Depot-Antipsychotikum notwendig sind. Mit Risperidon ISM® gibt es jetzt eine Option für antipsychotische Depot-Therapie, die diese Bedenken berücksichtigt.

In den vergangenen Jahren hat sich das Konzept für den Einsatz von Depot-Antipsychotika verändert. Depot-Antipsychotika werden heute zu einem früheren Behandlungszeitpunkt gegeben, auch weil junge und ersterkrankte schizophrene Patienten von einer langwirksamen Medikation am meisten profitieren. Diese Patientengruppe besitzt

auch das höchste Absetzrisiko. Vorteilhaft kann auch der frühe Einsatz bei adhärenten Patienten als Prävention einer Non-Adhärenz sein. Risperidon ISM® (Okedi®) erleichtert mit seiner neuartigen Galenik den frühen Einsatz einer Depot-Therapie und stellt damit nach Ansicht von Prof. Dr. Christoph Correll, Berlin/New York eine wichtige Weiter-

entwicklung in der antipsychotischen Pharmakotherapie dar.

Steady-State bereits nach der ersten Injektion

Die ISM®(in situ microparticle)-Technologie (Kasten) wurde von der Herstellerfirma selbst entwickelt und patentiert. Im Gegensatz zu den bisher verfügbaren Depot-Antipsychotika gibt es mit der neuen Galenik keine Latenzphase: Therapeutische Wirkstoffkonzentrationen werden bereits innerhalb von zwei Stunden nach der Applikation erreicht, die Wirksamkeit hält über das gesamte Injektionsintervall an, eine orale Supplementierung oder Loading-Dose entfällt [1, 5].

In der offenen, einarmigen Vergleichsstudie BORIS wurde die Bioverfügbarkeit von intramuskulär injiziertem Risperidon ISM® und oralem Risperidon im Steady-State untersucht. 81 Patienten erhielten zunächst sieben Tage orales