

P

aktuell

Newsletter der Österreichischen Parkinson-Gesellschaft

AutorInnen

im Namen der
Österreichischen Parkinsongesellschaft



Werner Poewe
werner.poewe@i-med.ac.at



Regina Katzenschlager
regina.katzenschlager@gesundheitsverbund.at



Walter Pirker
walter.pirker@gesundheitsverbund.at

Stellenwert von Opicapon in der Parkinson-Therapie

Sehr geehrte Frau Kollegin, Sehr geehrter Herr Kollege!

Wir freuen uns, Ihnen zum Jahresauftakt eine neue Ausgabe des P-Aktuell präsentieren zu können und möchten uns bei den drei Autor:innen – em. Univ. Prof. Dr. Werner Poewe (Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck), Prim. Univ. Prof. Dr. Walter Pirker (Neurologische Abteilung, Klinik Ottakring, Wien), Prim.a Priv. Doz.in Dr.in Regina Katzenschlager (Abteilung für Neurologie, Klinik Donaustadt, Wien) – für die Gestaltung des hervorragenden Übersichtsartikel herzlich bedanken.

Im Fokus der aktuellen Ausgabe stehen Wirkungsschwankungen in der L-Dopa Langzeit-Therapie. Es werden deren Ursache, die klinische Präsentation und mögliche Therapieoptionen beleuchtet. Mit Opicapon steht seit 2016 zudem ein Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer der 3. Generation in der Therapie von Wirkungsschwankungen zur Verfügung. Die Autor:innen beleuchten in der aktuellen Ausgabe die Pharmakologie von Opicapon und präsentieren die aktuelle Studienlage. Wir danken den Autor:innen für den ausgezeichneten Überblick zum Thema und wünschen Ihnen, liebe Leser:innen viel Vergnügen bei der Lektüre und einen guten Start in das Neue Jahr!

Als Herausgeber sind wir wie immer dankbar für Anregungen und Kritik.
Viele Grüße.

Christof Brücke und Florian Krismer

Einleitung

Mehr als 50 Jahre nach seiner Einführung in die klinische Routine bleibt L-Dopa die wirksamste Substanz in der Therapie motorischer Symptome des Morbus Parkinson und gehört zu den bestverträglichen Parkinson-Medikamenten (Djamshidian & Poewe, 2016; LeWitt & Fahn, 2018). Allerdings ist die Dauertherapie mit L-Dopa mit der Entwicklung motorischer Komplikationen, in Form von Wirkungsschwankungen und medikamentös induzierten Dyskinesien, assoziiert. Die Häufigkeit dieser Probleme ist je nach Krankheitsdauer

und Therapiedauer, L-Dopa-Dosis und Alter der Patient*innen unterschiedlich. In kontrollierten Therapiestudien entwickelten 20 bis 30% der behandelten Patient*innen bereits innerhalb der ersten Therapiejahre motorische Komplikationen. Diese Rate steigt in den meisten Langzeitserien nach fünfjähriger Behandlungsdauer auf mindestens 50% (Ahlskog & Muentzer, 2001; Chaudhury et al., 2018).

Befragungen von Betroffenen ergeben regelmäßig, dass sie Wirkungsfluktua-

tionen mit teilweise unvorhersehbaren Episoden wiederkehrender Parkinson-Symptome als belastender empfinden als medikamentös induzierte Unruhebewegungen, solange letztere kein behinderndes Ausmaß erreichen (Hung et al., 2010).

Die Behandlung L-Dopa-induzierter Dyskinesien und motorischer Fluktuationen stellt eine der größten Herausforderungen in der klinischen Betreuung von Parkinson-Patient*innen und in der Parkinson-Therapieforschung dar.

Motorische Fluktuationen unter L-Dopa – klinisches Spektrum und zugrundeliegende Mechanismen

Die häufigste und auch oftmals initiale Präsentation von Wirkungsfluktuationen unter L-Dopa ist die Wiederkehr von Parkinson-Symptomen gegen Ende der Dosierungsintervalle einer Behandlung mit wiederholten Einnahmen im Abstand von vier oder mehr Stunden und wird als „Wearing-Off“-Phänomen bezeichnet. Die Abfälle der L-Dopa-Wirkung werden von Betroffenen als Wiederkehr oder Zunahme ihrer motorischen Parkinson-Zeichen wie Tremor, Muskelsteifheit und Unbeweglichkeit wahrgenommen. Sie sind meist von nicht-motorischen Symptomen wie einem Gefühl der Antriebslosigkeit, Denkblockaden, depressiver Verstimmung, Angst, autonomen Symptomen wie Schwitzen, Schmerzen oder Parästhesien begleitet

(Chou et al., 2018). Diese Kombination aus gestörter Beweglichkeit und zum Teil erheblichen Befindlichkeitsstörungen machen Off-Phasen für Betroffene besonders unangenehm (Politis et al. 2010). Verwandt mit dem Wearing Off ist das morgendliche Off („morgendliche Akinese“), die durch das üblicherweise lange Zeitintervall zwischen der letzten abendlichen und der morgendlichen L-Dopa-Einnahme erklärbar ist. Zu späte Medikamenteneinnahme, Interaktion mit Mahlzeiten und gastrointestinale Motilitätsstörungen können zu einem verspäteten Wirkeintritt („delayed On“) oder einem völligen Ausbleiben der L-Dopa-Wirkung (Dosisversagen) führen. Ohne gezielte Befragung nach der zeitlichen Beziehung von beklagten Symptomen

mit den Einnahmezeiten von L-Dopa können Wearing-Off Phänomene der korrekten Zuordnung entgehen, wie Untersuchungen mit Wearing-Off Fragebögen gezeigt haben (Stocchi et al., 2014).

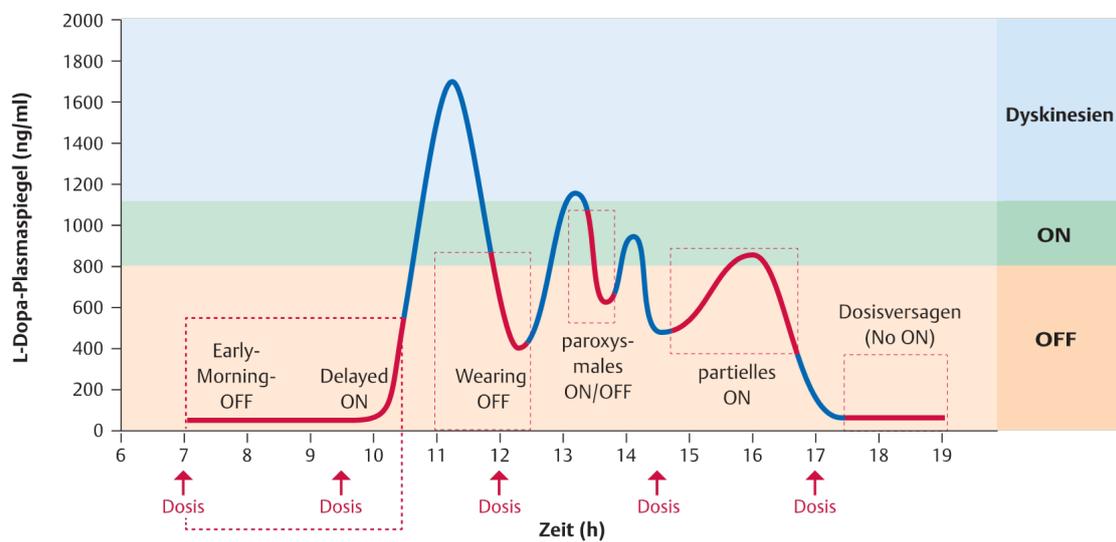
Eine besondere Herausforderung stellen Parkinson-Patient*innen mit Fluktuationen dar, die nicht mehr in Bezug zu einzelnen L-Dopa-Einnahmen gesetzt werden können (komplexe Fluktuationen, „On-Off-Fluktuationen“). Viele Betroffene leiden unter unerwarteten, manche unter plötzlich auftretenden Off-Phasen. Auch ein abrupter Übergang aus schweren Off-Phasen in On-Phasen mit guter Beweglichkeit, begleitet von choreoathetotischen Dyskinesien, wird mitunter beobach-

tet. Komplexe Fluktuationen sind nicht mehr allein durch pharmakokinetische Mechanismen mit schwankenden L-Dopa-Blutspiegeln erklärbar. Die verschiedenen Manifestationsformen von Wirkungsfluktuationen sind in **Abbildung 1** zusammengefasst.

Pathophysiologisch ist für Wearing-Off-Fluktuationen vor allem die kurze Halbwertszeit (ca. 90 Minuten) von L-Dopa (in Kombination mit Decarboxylasehemmer) verantwortlich, die zu regelmäßigen Wechseln von Blutspiegel-Maxima und -Minima bei Gabe mehrerer Einzeldosen über den Tag führt. Im Krankheitsverlauf nimmt die Speicherkapazität noch verbleibender dopaminergischer Nervenendigungen im Striatum für aus exogenem L-Dopa gebildetes Dopamin deutlich ab. Damit schlagen periphere Oszillationen des L-Dopa-Blutspiegels in Schwankungen synaptischer Dopaminverfügbarkeit im

Gehirn durch. Phänomene wie verzögerter Wirkeintritt einer oralen Dosis oder sogar kompletter Wirkungsausfall einer einzelnen Dosis liegen in der Regel am gestörten gastrointestinalen Transport oder an einer eingeschränkten oder verzögerten Resorption. Weitere Faktoren, die sich auswirken können, sind Schluckprobleme, die mitunter zu einem längeren Liegenbleiben von Tabletten im Hypopharynx führen können, eine gestörte ösophageale Motilität, verzögerte Magenentleerung und die Konkurrenz der intestinalen L-Dopa-Resorption mit Aminosäuren aus der Nahrung. Plötzliche und unerwartete, zu den einzelnen L-Dopa-Einnahmezeitpunkten in keinerlei Beziehung stehende Wirkungseinbrüche sind dagegen in erster Linie durch zentrale pharmakodynamische Veränderungen erklärbar (Poewe et al., 2010; siehe **Abbildung 1**).

Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung motorischer Fluktuationen sind die Krankheitsdauer, die Höhe der L-Dopa-Dosis und jüngeres Alter der Patient*innen (Olanow et al., 2013). Während das zunehmende Risiko mit der Krankheitsdauer auf den progredienten Verlust nigrostriataler Projektionsneurone und damit der abnehmenden Speichermöglichkeit von Dopamin erklärt wird, ist die Bedeutung des Erkrankungsalters nicht definitiv geklärt. Ähnliches gilt für den Effekt der L-Dopa-Dosis (höhere Dosis pro Körpergewicht entspricht höherem Risiko). Ein Dosisereffekt ist möglicherweise auch das geringfügig höhere Risiko von Frauen für motorische Komplikationen, da Frauen trotz ihres im Vergleich zu Männern niedrigeren Durchschnittsgewichts meist die gleiche L-Dopa-Dosis erhalten wie Männer.



klinisches Muster	Wearing OFF	verzögerter Wirkeintritt (Delayed ON)	Dosisversagen (No ON)	paroxysmales ON/OFF
Mechanismus	<ul style="list-style-type: none"> L-Dopa HWZ präsynaptische Speicherung 	<ul style="list-style-type: none"> Magenentleerung intestinale Absorption 	<ul style="list-style-type: none"> Magenentleerung intestinale Absorption BHS Transport 	<ul style="list-style-type: none"> striatale pharmakodynamische Mechanismen

Abbildung 1 – Dopa Wirkungs-Fluktuationen: Klinische Manifestationen und pathophysiologische Mechanismen (aus Deuschl/Oertel/Poewe, Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen, 2. Auflage, Thieme, 2020, mit Genehmigung des Verlags)

Medikamentöse Behandlungsoptionen bei motorischen Fluktuationen

Der erste Schritt im Management von Wirkungsfluktuationen ist, zu erkennen, dass der/die Betroffene unter Fluktuationen leidet. Der nächste Schritt ist die Anpassung der L-Dopa-Einnahmezeitpunkte an die klinischen Notwendigkeiten (z.B. eine möglichst frühe Einnahme bei morgendlicher Akinese) und eine eingehende Aufklärung der Betroffenen über mögliche Interaktionen der L-Dopa-Resorption mit der Nahrungsaufnahme. Auch im Verlauf müssen viele Patient*innen daran erinnert werden, dass sie ihre L-Dopa-Dosen idealerweise mindestens 45-60 Minuten vor einer Mahlzeit zu sich nehmen sollten, um eine zügige Magenentleerung und kompetitionsfreie Resorption von L-Dopa zu gewährleisten.

Grundsätzlich stehen für die orale Pharmakotherapie von Patient*innen mit L-Dopa-Wirkungsfluktuationen mehrere dopaminerge und nicht-dopaminerge Medikamentenklassen zur Verfügung (siehe [Tabelle 1](#)). Dopaminagonisten (DA-Agonisten; orale Standardpräparate, Retardpräparate und eine transdermale Formulation) sind aufgrund ihrer gegenüber L-Dopa deut-

lich längeren Halbwertszeit (bzw. die kontinuierliche Zufuhr beim Pflaster) in der Lage, Schwankungen im Effekt von L-Dopa auszugleichen. Abzuwägen ist gegenüber diesem Wirksamkeitsnachweis das Nebenwirkungsprofil der oralen Dopaminagonisten, das Tagesmüdigkeit, Impulskontrollstörungen und andere neuropsychiatrische Effekte umfasst.

Hemmstoffe der Monoamin-Oxidase-B (MAO-B-Hemmer) verlängern die L-Dopa Wirkung über eine Blockade des zentralen Abbauweges von synaptisch freigesetztem Dopamin. COMT-Hemmer verlängern die L-Dopa Wirkung durch eine Veränderung der peripheren Pharmakokinetik (siehe unten). Rezente Studien zur Behandlung von L-Dopa-induzierten Dyskinesien mit einer inzwischen in den USA zugelassenen Retard-Formulation von Amantadin-HCl haben auch einen Effekt dieses nicht-dopaminergen Medikaments auf Wirkungsfluktuationen gezeigt (Pahwa et al., 2017).

In Japan und in den USA ist mit Istradefyllin auch ein Hemmstoff von Ade-

nosin-A2-Rezeptoren zugelassen. Das Wirkprinzip besteht in einer Verstärkung dopaminergere Signale im sogenannten indirekten Projektionsweg aus dem Striatum an den Globus pallidus.

Zusätzlich zu den genannten Therapiemaßnahmen können einzelne Off-Phasen auch mit sogenannten Bedarfsmedikamenten ("on-demand"-Therapien) wie subkutanen Apomorphin-Injektionen und in manchen Ländern jetzt auch sublingualen Apomorphin-Gaben bzw. L-Dopa-Inhalationen behandelt werden.

Für Patient*innen mit refraktären Wirkungsfluktuationen, die auf all diese Maßnahmen nicht befriedigend ansprechen, stehen mehrere Geräte-unterstützte Therapien zur Verfügung. Dazu zählen intestinale L-Dopa/Carbidopa oder L-Dopa/Carbidopa/Entacapon-Infusionen, die subkutane Apomorphin-Infusion und chirurgische Therapieverfahren, insbesondere die tiefe Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus und Globus pallidus internus (Aradi & Hauser, 2020).

Tabelle 1

Wirksame Medikamente zur Therapie motorischer Fluktuationen bei mit L-Dopa behandelten Parkinson-Patient*innen Adaptiert nach ‚Evidence-Based Review‘ der Movement Disorder Society (Fox et al., Movement Disord 2018)

Substanz-Klasse (Mechanismus)	Medikament	In Österreich für die Therapie motorischer Fluktuationen erstattbar
DA-Agonisten (nicht-ergoline Substanzen)	Pramipexol*	•
	Ropinirol*	•
	Rotigotin (transdermal)	•
	Apomorphin (subkutan)	•
MAO-B Hemmer	Rasagilin	•
	Safinamid**	•
	Zonisamid**	Off label
COMT-Hemmer	Tolcapon	•
	Entacapon	•
	Opicapon	•
Antiglutamaterg / gemischter Mechanismus	Amantadin	•
A2A- Antagonisten	Istradefyllin	Nicht zugelassen

* auch als Retard-Formulation verfügbar

** zusätzliche Kanal-Blocker-Effekte

Medieninhaber & Herausgeber:

Österreichische Parkinson - Gesellschaft
 Univ. Prof. Dr. Walter Pirker
 Hermangasse 18/1, 1070 Wien, Austria
www.parkinson.at

Gestaltung & Druck:

GC - GÖSSERINGER. Creative Communication.
 Agentur für kreative Kommunikation.
 Doberniggstraße 26, 9065 Ebenthal, Austria
www.goesseringer.at

EditorInnen:

Dr. Christof Brücke, PhD
 Medizinische Universität Wien, Abteilung für Neurologie,
 Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien, Austria
christof.bruecke@meduniwien.ac.at

Priv.-Doz. Dr. Florian Krismer, PhD
 Univ. - Klinik für Neurologie, Medizinische Universität
 Innsbruck Anichstrasse 35, 6020 Innsbruck, Austria
florian.krismer@i-med.ac.at

Rolle von COMT-Hemmern in der Behandlung von Wirkungsfluktuationen

Die klassische L-Dopa-Therapie erfolgt in Form von Kombinationspräparaten aus L-Dopa mit einem peripher wirkenden Hemmstoff der Aromatischen Aminosäuren-Decarboxylase (AADC, häufig als „Dopa-Decarboxylase“ bezeichnet). Auf diese Weise wird verhindert, dass bereits in der Peripherie, vor allem in der Leber, aus oral zugeführtem L-Dopa Dopamin gebildet wird. Vor Einführung solcher Hemmstoffe war die reine L-Dopa-Therapie mit einem wesentlich höheren Dosisbedarf (Tagesdosen bis zu 10g) und stärkeren peripheren dopaminergen Nebenwirkungen, insbesondere Übelkeit, Erbrechen und Blutdruckabfall, vergesellschaftet. Trotz Hemmung der AADC findet aber mit der klassischen L-Dopa-Therapie ein hepatischer Metabolismus statt, der über den sonst weniger benutzten Abbauweg durch die Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) führt. Dieser metabolische Weg von L-Dopa führt zur Bildung des Hauptmetaboliten 3-O-Methyl-Dopa

(3-OMD), dessen Halbwertszeit deutlich länger ist als die von L-Dopa und dessen Blutspiegel um ein Vielfaches höher ist als der von L-Dopa (siehe [Abbildung 2b](#)). Eine zusätzliche Blockade der COMT (Doppelenzymhemmung von AADC und COMT) führt zu einer Verlängerung der L-Dopa-Halbwertszeit ebenso wie zu einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit von L-Dopa (Müller, 2015).

Historisch war Tolcapon der erste in die Parkinsontherapie eingeführte COMT-Hemmer. Tolcapon war sehr gut wirksam, musste aber wegen schwerwiegender Hepatotoxizität in der EU vorübergehend vom Markt genommen werden. Nach Wiedereinführung wird es nur sehr eingeschränkt als Medikament zweiter Wahl unter engmaschiger Kontrolle der Leberfunktionsparameter eingesetzt.

Der ca. 1 Jahr nach der Erstzulassung von Tolcapon zugelassene

COMT-Hemmer Entacapon ist frei von derartigen hepatotoxischen Effekten, aber schwächer wirksam als Tolcapon (Lees, 2008).

Diese beiden frühen COMT-Hemmer können Durchfälle auslösen, die bei etwa 5% der Behandelten zum Therapieabbruch zwingen, und führen zu Harnverfärbungen aufgrund der fargebildenden Wirkung der im Urin ausgeschiedenen Metabolite dieser beiden Nitro-Catechol-Verbindungen (Müller, 2015).

2016 wurde mit Opicapon ein neuer COMT-Hemmer zur Therapie von Wirkungsfluktuationen in der EU zugelassen. Das Handelspräparat wird seit Juni 2022 von den Österreichischen Krankenkassen erstattet, wenn unter Therapie mit Entacapon therapiebegrenzende Diarrhoen auftreten (Greenbox-Präparat mit IND-Regelung).

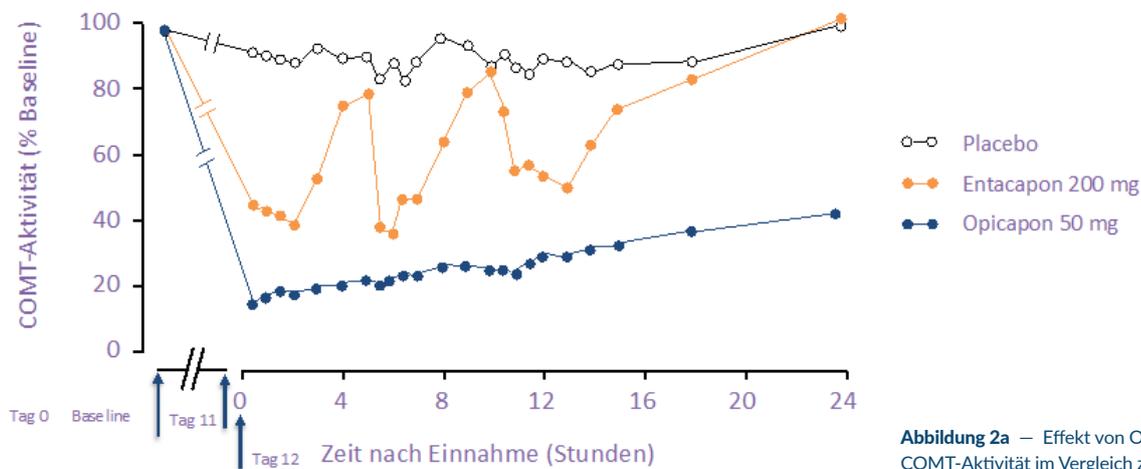


Abbildung 2a — Effekt von Opicapone auf die COMT-Aktivität im Vergleich zu Entacapon

Pharmakologie von Opicapon

Opicapon ist ein selektiver, peripher wirkender Hemmstoff der COMT. Verglichen mit Entacapon besteht eine hohe Bindungsaffinität an das Enzym und eine langsamere Dissoziationsrate des Opicapon-COMT-Komplexes (Scott, 2016). Dies bedingt eine wesentlich längere Wirkdauer im Vergleich zu Entacapon oder Tolcapon mit der Möglichkeit der einmal täglichen Dosierung von Opicapon. Untersuchungen der COMT-Aktivität in Erythrozyten von Gesunden wie von Parkinsonpatient*innen zeigte eine maximale Reduktion von bis zu 100% und von ca. 60% 24 Stunden nach einer Einzeldosis (Abbildung 2a). Die errechnete Halbwertszeit der COMT-Inhibition in Erythrozyten liegt bei 61,6 h (Azevedo Kauppila et al., 2021)

Die stärkere Hemmung der COMT-Aktivität durch Opicapon im Vergleich zu Entacapon zeigte sich auch in einer stärkeren Reduktion der Plasmaspiegel von 3-OMD (Abbildung 2b). Die Bioverfügbarkeit (Area under the curve, AUC) einer Einzeldosis von L-Dopa plus Decarboxylase-Hemmer wird dosisabhängig durch Opicapon um bis zu 35% erhöht.

Opicapon wird hauptsächlich in der Leber zu inaktiven Metaboliten umgewandelt. Die Ausscheidung erfolgt zu ca. 70% über hepatobiliäre Exkretion mit den Fäzes. Bei Patienten mit einer mäßig ausgeprägten hepatischen Störung (Child-Pugh B) kommt es zu deutlichen Erhöhungen der Opicapon-Konzentration und -Bioverfügbarkeit, sodass

Dosisanpassungen erforderlich werden können. Zur Anwendung bei Patienten mit schweren hepatischen Störungen (Child-Pugh C) liegen keine Daten vor und eine Anwendung wird hier nicht empfohlen.

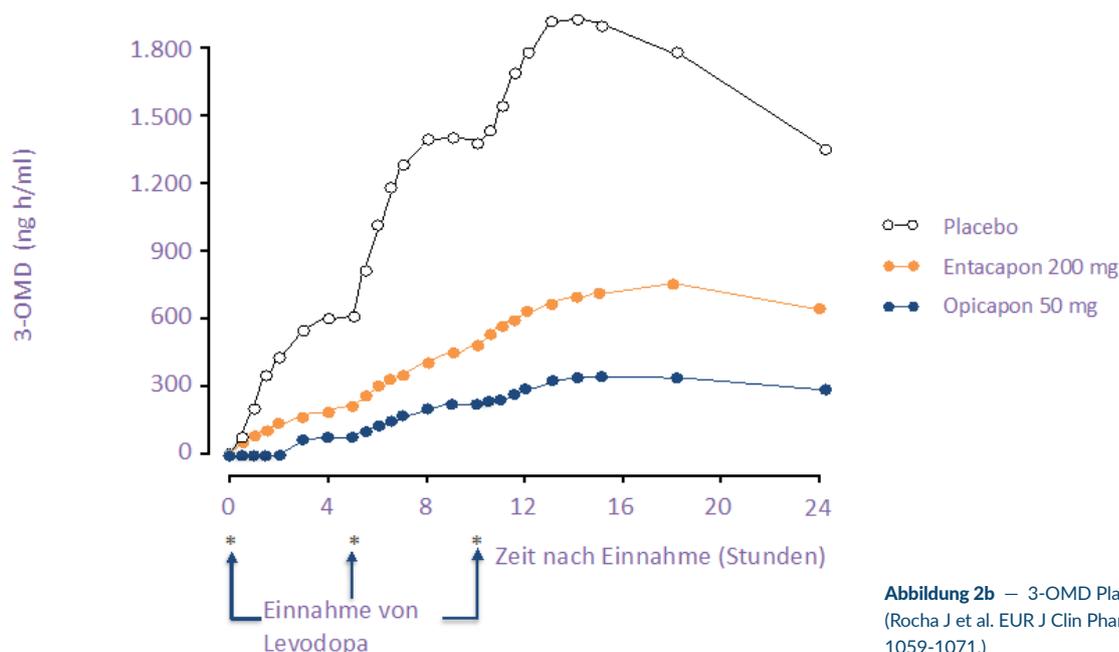


Abbildung 2b – 3-OMD Plasmaspiegel (Rocha J et al. EUR J Clin Pharmacool 2014; 70: 1059-1071.)

Klinische Studien zur Wirksamkeit von Opicapon

Die Zulassung von Opicapon zur Behandlung motorischer Fluktuationen bei mit L-Dopa behandelten Patient*innen basiert auf dem Wirksamkeitsnachweis aus zwei großen doppelblinden Phase 3-Studien (BIPARK I und II), die in Summe über 1.000 Patient*innen einschlossen (Fabbri et al., 2018; **Abbildung 3**). In BIPARK I wurden drei Dosen von Opicapon (5 mg, 25 mg, 50 mg) mit Placebo und Entacapon als aktivem Komparator verglichen, während in BIPARK II 25 und 50 mg Opicapon mit Placebo verglichen wurden. Die mittlere Krankheitsdauer der eingeschlossenen Patient*innen lag bei 7-8 Jahren. Bei Studieneinschluss betrug die mittlere tägliche Off-Zeit ca. 6 Stunden. Der primäre Endpunkt beider Studien war die Veränderung der täglichen Off-Zeit zwischen Studieneinschluss und Ende der doppelblinden Behandlungsphase nach 15 Wochen. Sekundäre Analysen ermittelten die

Verlängerung der On-Zeit im gleichen Zeitraum, die Veränderungen der prozentualen Off-Zeit und On-Zeit, die Zahl der sogenannten Off-Zeit-Responder mit Reduktion um mindestens 1 Stunde und der On-Zeit-Responder mit mindestens einstündiger Verlängerung. Daneben wurden globale Einschätzungen von Veränderungen im Parkinson-Zustand durch Prüfer*innen und Patient*innen sowie Lebensqualitätsskalen (PDQ-39) evaluiert.

Die Studienergebnisse in Bezug auf den primären Endpunkt von BIPARK I und BIPARK II sind in **Abbildung 4** dargestellt. Die mittlere Off-Zeit-Reduktion unter 50 mg Opicapon betrug knapp 2 Stunden und war numerisch größer als im Behandlungsarm mit Entacapon (1,6 Std). Der Vergleich zwischen Opicapon und Entacapon war allerdings in BIPARK I lediglich auf den Nachweis von Nicht-Unterlegenheit ausgelegt;

eine statistisch signifikante Überlegenheit von Opicapon konnte in dem gewählten Design nicht nachgewiesen werden. Der Placebo-Effekt war in beiden Studien ähnlich (ca. 1 Std.) und die Veränderungen in der On-Zeit waren in beiden Studien spiegelbildlich zur Off-Zeit-Reduktion (1,4 bzw. 1,8 Stunden für 50 mg Opicapon im Vergleich zu 0,8 Stunden für Placebo).

Nach Beendigung der dreimonatigen Doppelblindphase von BIPARK I und BIPARK II wurde den Patient*innen die Fortführung einer offenen Behandlung mit Opicapon in einer einjährigen Verlängerungsphase angeboten. Hierbei erhielten alle Patient*innen zunächst 25 mg Opicapon einmal täglich mit der Möglichkeit der Dosisanpassung im Verlauf. Die wesentlichsten Ergebnisse aus diesen Verlängerungsstudien waren die Persistenz des Effektes auf Off-Zeit-Reduktion und On-Zeit-Ver-

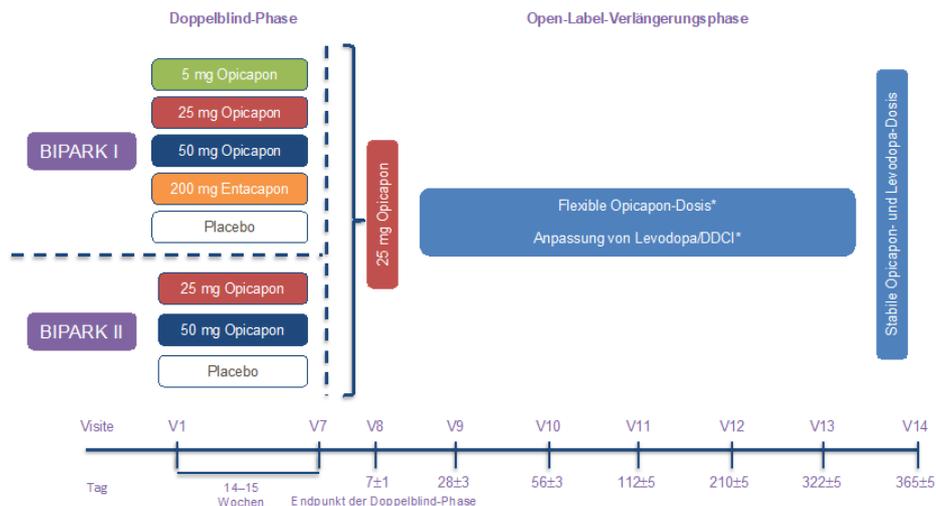


Abbildung 3 – Studien-Design von BIPARK I und II

längerung bei jenen Patient*innen, die schon in der Doppelblindphase mit Opicapon behandelt worden waren. In der Verlängerungsstudie von BIPARK I wurde zudem eine weitere, statistisch signifikante Verbesserung der absoluten täglichen Off-Zeit von 40 Minuten

nach Wechsel von doppelblindem Entacapon auf eine offene Behandlung mit 50mg Opicapon beobachtet (Ferreira et al, 2018). In einer post-hoc Analyse dieser offenen Verlängerungsstudie waren die Effekte in einer Subgruppe von 122 Patienten, die bis zum Studie-

nende mit 50mg Opicapon behandelt wurden, mit einer ca. 70-minütigen Reduktion der Off-Zeit im Vergleich zur doppelblinden Entacapon-Behandlung und einem Zugewinn von 53 Minuten On-Zeit ohne belastende Dyskinesien noch markanter (siehe [Abbildung 5](#)).

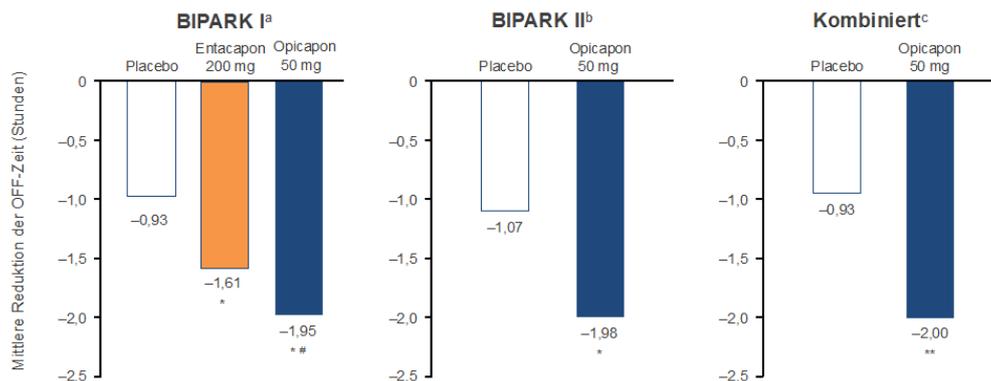


Abbildung 4 – Veränderung der absoluten OFF-Zeit unter 50mg Opicapone (a: Ferreira&al., TLN, 2016; b: Lees et al., JAMA Neurol, 2017; c: Ferreira et al., J Neurol, 2019)

Eine weitere post-hoc Analyse ermittelte den Anteil jener Patient*innen, die in der Doppelblind-Phase von BIPARK I und BIPARK II unter 50mg Opicapon eine Reduktion der täglichen Off-Zeit oder Verlängerung der täglichen On-

Zeit um mindestens zwei Stunden von Baseline bis zum Studienende zeigten (sogenannte „Super-Responder“). Von insgesamt 265 Patienten in beiden Studien zusammen erfüllten 100 (37%) dieses Kriterium (Antonini et al. 2020).

Derzeit läuft eine weitere Studie, die einen möglichen Effekt von Opicapon auf Schmerzen im OFF untersucht (Chaudhuri, 2022).

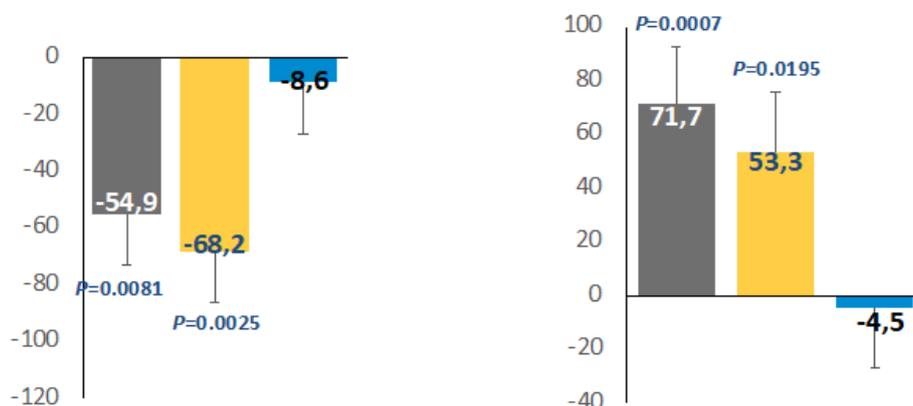


Abbildung 5 – Veränderung von OFF- und ON-Zeit im 50mg-Arm der OL-Extension von BIPARK I nach Wechsel von der doppelblinden Medikation (grau=DB Plazebo, gelb=DB Entacapon, blau= DB Opicapon) Modifiziert nach: Ferreira Neurology 2018

Verträglichkeit von Opicapon in klinischen Studien

Die häufigsten Nebenwirkung für Opicapon in den oben zusammengefassten Studien waren Dyskinesien, die im 50mg Dosierungsarm bei 16% (BIPARK I) und 24% (BIPARK II) berichtet wurden - im Vergleich zu 4% und 8% in den Placebo-Armen der beiden Studien (siehe auch [Tabelle 2](#)). Eine Analyse von gepoolten Daten aus BIPARK I und II (766 Patient*innen) sowie offenen Extensionsstudien (848 Patient*innen) ergab, dass Dyskinesien als Nebenwirkung vor allem in den ersten zwei Therapiewochen, also als unmittelbarer Effekt der höheren L-Dopa-Bioverfügbarkeit nach Beginn der Kombinationstherapie mit Opicapon auftraten (Lees, 2019). Ca. 6% der Patient*innen berichteten in BIPARK I und BIPARK II unter 50mg Opicapon über Verstopfung, während keine Fälle von klinisch relevanter Diarrhöe oder Urinverfärbung berichtet wurden. Ebenso ergaben sich in BIPARK I und II (inklusive der offenen Verlängerungsstudien) keine Hinweise für hepatische Toxizität. Es bestanden keine Unterschiede in den nebenwirkungsbedingten Studienabbrüchen zwischen Opicapon und Placebo (Fabbri et al., 2018; Lees et al., 2019; Scott, 2021).

Tabelle 2
Nebenwirkungen in BIPARK I&II
(gepoolte Daten)

Unerwünschtes Ereignis	Placebo (n=257)	Opicapon 50mg (n=265)
Dyskinesien	6.2%	20.4%
Verstopfung	1.9%	6.4%
Insomnie	1.6%	3.4%
Schwindel	1.2%	3.4%
Schläfrigkeit	1.9%	1.9%
Halluzination	0.4%	1.1%
NW-bedingte Abbrüche	7.0%	8.7%

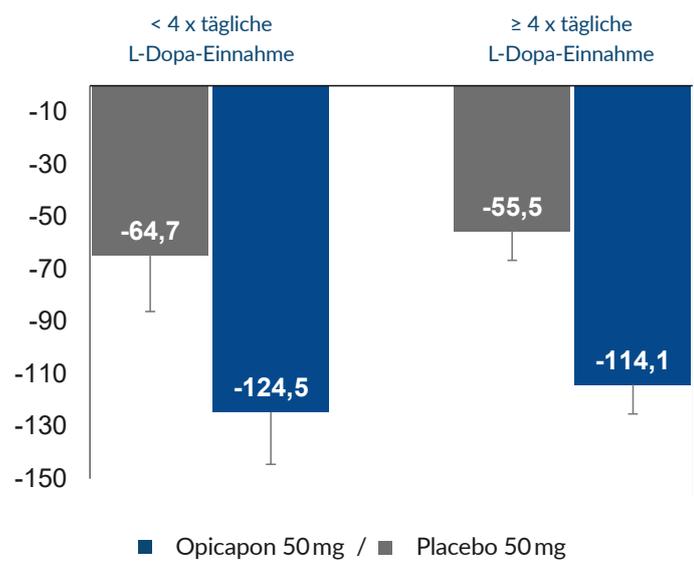


Abbildung 6 – Änderung der täglichen Off-Dauer in Abhängigkeit von der L-Dopa-Einnahmehäufigkeit. Modifiziert nach Rocha et al., Front Neurol 2021

Wirkung von Opicapon auf Fluktuationen und L-Dopa-Pharmakokinetik in Abhängigkeit von L-Dopa-Tagesdosis und -Einnahmehäufigkeit

Eine rezente Studie untersuchte die Auswirkung einer Reduktion der täglichen L-Dopa-Dosis von 500mg täglich um 100mg unter Zugabe von 50mg Opicapon bei auf die Pharmakokinetik and klinisches Ansprechen bei 24 mit L-Dopa Wirkungsfluktuationen (Ferreira et al., 2022). Die Patient*innen waren auf 5x100/25mg L-Dopa/Carbidopa eingestellt und wurden randomisiert zwei verschiedenen Regimen mit jeweils um 100mg Levodopa reduzierter Tagesdosis plus 50mg Opicapon zugeteilt. Ein Reduktions-Regime behielt dabei die ursprüngliche Dosierungsfrequenz von 5 Einzeldosen bei, im anderen wurde die Frequenz auf 4x100mg reduziert

(siehe **Abbildung 7**). Nach 14-tägiger Behandlung wurden L-Dopa-Pharmakokinetik und Wirkungsfluktuationen untersucht. Trotz L-Dopa Dosis-Reduktion führte die Addition von Opicapon in beiden Dosierungsschemata zu einer signifikanten Reduktion des L-Dopa-Fluktuationsindex (Differenz zwischen maximalen und minimalen Plasmaspiegeln als Indikator einer gleichmäßigeren dopaminergen Zufuhr) und einer erhöhten Bioverfügbarkeit von L-Dopa sowie klinisch zu einer Verlängerung der täglichen On-Dauer. Diese Effekte waren zwar bei Dosis-Reduktion unter Beibehaltung einer 5x täglichen Einnahme deutlicher als bei der Abdosierung auf 4 Einzeldosen,

allerdings auch bei Einsparen einer Einnahmezeit nachweisbar, was indirekt nahelegt, dass die Zugabe von Opicapon nicht nur L-Dopa einspart, sondern möglicherweise auch eine Erhöhung der Einnahmefrequenzen ersetzen kann.

Hinweise auf die Möglichkeit einer geringeren L-Dopa-Dosierungsfrequenz unter Opicapon ergeben auch Daten aus einer Post hoc-Analyse der BI-PARK-Studien, die einen signifikanten Effekt von Opicapon auch dann zeigten, wenn die L-Dopa-Gesamttagesdosis auf weniger als 4x aufgeteilt war (Rocha et al, 2021).

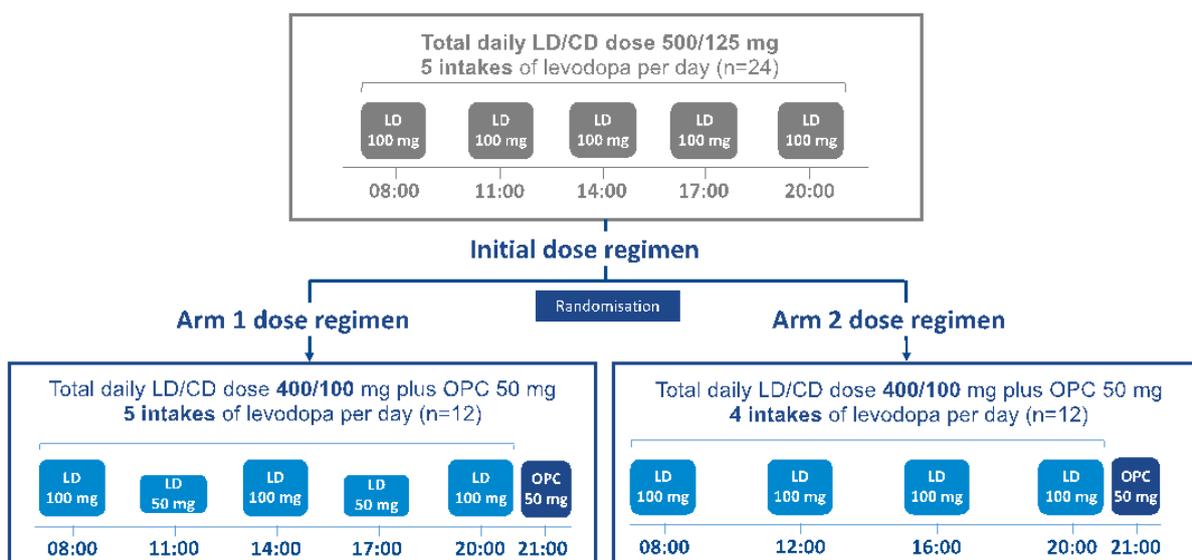


Abbildung 7 – Design der Pharmakokinetikstudie mit Reduktion der täglichen L-Dopa-Dosis mittels zwei verschiedener Schemata
Modifiziert nach Ferreira et al., Mov Disord 2022

Einsatz von Opicapon in der klinischen Praxis

Die empfohlene Tages-Dosis von Opicapon beträgt 50 mg. Die Einnahme soll als Einzeldosis 1 Stunde vor oder nach einer L-Dopa-Dosis erfolgen. Die gleichzeitige Einnahme von L-Dopa und Opicapon kann zu einer Erhöhung der Resorption von L-Dopa führen, sodass aus pragmatischer Sicht eine Einnahme von Opicapon vor dem Zubettgehen empfohlen wird. Ein Wechsel von einer zuvor bestehenden Behandlung mit Entacapon (oder Tolcapon) auf Opicapon kann innerhalb von 24 Stunden ohne ‚washout‘-Phase erfolgen, da die COMT-Hemmung der beiden anderen COMT-Hemmer weniger als 24 Stunden anhält. Während einige der limitierenden Nebenwirkungen von Entacapon oder Tolcapon (Diarrhoe, Urin-Verfärbung oder Hepatotoxizität bei Tolcapon) unter Opicapon bislang nicht beobachtet wurden, kann auch Opicapon durch die Erhöhung der Bioverfügbarkeit von L-Dopa dopaminerge Nebenwirkungen hervorrufen. Am häufigsten ist dies die Induktion oder Verstärkung von medikamentös-induzierten Dyskinesien, die sich

durch Reduktion der L-Dopa-Tagesdosis oder begleitender dopaminerges Therapien wie MAO-B Hemmer oder Dopamin-Agonisten meist korrigieren lässt. Bei Patient*innen, die bereits vor der Kombination mit Opicapon funktionell relevante Dyskinesien haben, kann eine Reduktion der L-Dopa-Dosis um 20%-30% gleichzeitig mit dem Behandlungsbeginn erwogen werden. Hierbei sollte allerdings im Rahmen einer kurzfristigen Kontrolle (persönlich oder telefonisch) überprüft werden, ob durch die Reduktion eine Verschlechterung im motorischen Parkinson-Status eingetreten ist und gegebenenfalls weitere Anpassungen vorgenommen werden müssen. Im Einzelfall ist es auch möglich, eine allfällige Reduktion von L-Dopa- oder anderer Medikamente für den Fall verstärkter Dyskinesien in den Tagen und Wochen nach Opicapon-Beginn im Vorhinein zu besprechen und schriftlich zu empfehlen.

Ein erhöhtes Risiko für unerwünschte dopaminerge Wirkungen nach Addition von Opicapon besteht auch bei Pati-

ent*innen mit einer klinisch relevanten kognitiven Dysfunktion, insbesondere bei einer Vorgeschichte von medikamentös induzierter Halluzinose oder Verwirrtheit. Hier sind kurzfristige Kontrollen erforderlich sowie gegebenenfalls medikamentöse Anpassungen (dopaminerge Dosis-Reduktion, Addition von Quetiapin oder Clozapin).

Eine rezente Beobachtungsstudie an 495 Patient*innen im klinischen Praxis-Setting hat eine Gesamtrate von nebenwirkungsbedingten Behandlungsabbrüchen von 17% in den ersten 3 bis 6 Monaten gezeigt. Dyskinesien traten bei 11% auf, waren aber nur bei 1% ein Grund für Therapie-Abbruch (Reichmann et al., 2020). Hingegen ordneten sich nach 3-monatiger Opicaponbehandlung 77% der Patient*innen in der Selbstbeurteilungsskala ("Patient Global Impression of Change", P-GIC) einem der 3 Besserungsgrade (gering bis sehr viel besser) zu (48% ‚viel‘ oder ‚sehr viel‘ besser).

Zusammenfassung

Die Addition von COMT-Hemmern ist eine in zahlreichen, qualitativ hochwertigen Studien belegte wirksame Strategie zur Verbesserung motorischer Fluktuation unter laufender Behandlung mit L-Dopa (Fox et al., 2018). Entacapon und Opicapon gehören in dieser Indikation zu den Medikamenten erster Wahl, während Tolcapon wegen seiner Hepatotoxizität ein Mittel 2. Wahl darstellt. Die pharmakologische COMT-Hemmung ist der einzige Ansatz in der medikamentösen Parkinson-Therapie, der einen der wesentlichsten pathogenetischen Faktoren für die Entwicklung von Wirkungsfluktuationen – die kurze Halbwertszeit von L-Dopa – unmittelbar modifiziert. Das macht die kombinierte Gabe von L-Dopa und COMT-Hemmern bei Patient*innen mit motorischen Komplikationen zu einem rationalen Ansatz, der frühzeitig eingesetzt werden sollte.

Aus theoretischen Gründen wurde sogar postuliert, dass eine bereits bei Beginn einer L-Dopa-Behandlung eingesetzte Kombination mit einem COMT-Hemmer zur Prävention motorischer Komplikationen führen könnte. Die einzige randomisierte, prospektive Studie zu dieser Fragestellung wurde allerdings mit dem kürzer wirksamen Entacapon durchgeführt und beinhaltete keine L-Dopa-Dosisreduktion, was möglicherweise die negativen Effekte im Sinne schneller und häufiger auftretender Dyskinesien erklärt (Olanow et al., 2013). Mit Opicapon, das die COMT deutlich stärker hemmt als Entacapon, liegen keine Daten zum Einsatz beim frühen M. Parkinson vor; eine Studie bei noch nicht fluktuierenden aber L-Dopa-behandelten Patient*innen läuft derzeit.

Bislang war die COMT-Hemmertherapie durch die Toxizität des hochwirksamen Tolcapon und die im Vergleich zu Tolcapon schwächere Wirkung von Entacapon limitiert. Hinzu kamen bei beiden Substanzen nicht selten intestinale Unverträglichkeitsreaktion mit schweren Diarrhoen und sehr häufig Urinverfärbungen, die von manchen Patient*innen als unangenehm wahrgenommen werden. Mit Opicapon ist somit ein neuer, hochwirksamer Vertreter der 3. Generation in dieser Klasse verfügbar geworden, der einige Vorteile aufweist:

- Die hemmende Wirkung auf die COMT ist deutlich stärker als die von Entacapon, was sich in klinischen Studien auch in numerisch größeren Effekten auf die tägliche Off-Zeit-Reduktion im Vergleich zu Entacapon niedergeschlagen hat.
- Die Dauer der COMT Hemmung durch Opicapon ist lang anhaltend, was eine einmal tägliche Dosierung erlaubt.
- Diarrhoe oder Urinverfärbung sind in den klinischen Studien nicht beobachtet worden, ebenso keine Hepatotoxizität.

Diese Vorteile im Hinblick auf Effektivität und Verträglichkeit sollten den Einsatz von COMT-Hemmern im Management von Wirkungsfluktuationen beflügeln. Dabei muss berücksichtigt werden, dass eine Verstärkung der L-Dopa-Wirkung auch zu verstärkten dopaminergen Nebenwirkungen führen kann. An erster Stelle stehen hier Dyskinesien, die aber durch eine Dosis-Reduktion von L-Dopa meist kontrolliert werden können.

L-Dopa-"Einspareffekte" durch Addition potenter COMT-Hemmer wie Opicapon können in der Praxis auch zur Vermeidung einer Steigerung der L-Dopa-Dosierungsfrequenz genutzt werden, was deshalb ein Vorteil ist, weil die häufige tägliche Einnahme (unter Vermeidung von Essenszeiten) für die Betroffenen oft eine erhebliche Belastung darstellt.

Die COMT-Hemmung ist ein rationaler Ansatz zur Optimierung der L-Dopa-Zufuhr bei Parkinson-Patient*innen mit Wirkungsfluktuation, der auch in Kombination mit weiteren Medikamentenklassen (s. Tab. 1) sinnvoll und wirksam ist. Dazu gehört auch die gleichzeitige Hemmung der Enzyme COMT und MAO-B, die einen additiven Effekt hat.

Die Optimierung der medikamentösen Dopamin-Substitution sollte bei Patient*innen mit L-Dopa-Wirkungsfluktuationen jedenfalls vor dem Einsatz einer Geräte-unterstützten Parkinsontherapie (Pumpen, tiefe Hirnstimulation) sichergestellt werden, was in der Regel den Einsatz von COMT-Hemmern einschließt. Voraussetzung einer zeitgerechten Behandlung ist die frühe klinische Diagnose von Wearing-Off-Fluktuationen, was nur durch ausreichend Zeit für eine gezielte Befragung von Patient*innen und gegebenenfalls Angehörigen oder Pflegepersonen möglich ist.

Literatur

- Djamshidian A, Poewe W. Apomorphine and levodopa in Parkinson's disease: two revolutionary drugs from the 1950s. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;59-S12.
- LeWitt PA, Fahn S. Levodopa Therapy for Parkinson's Disease- A Look Forward and Backward. *Neurology* 2016; 86:S3-S12
- Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001; 16: 448-58.
- Chaudhuri RK, Poewe W, Brooks D. Motor and nonmotor complications of levodopa: phenomenology, risk factors, and imaging features. *Mov Disord*. 2018;33:909-919.
- Chou KL, Stacy M, Simuni T et al. The spectrum of "off" in Parkinson's disease: What have we learned over 40 years? *Parkinsonism and Related Disorders* 2018; 51: 9-16.
- Hung SW, Adeli GM, Arenovich T, Fox SH, Lang AE. Patient perception of dyskinesia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1112-
- Politis M, Wu K, Molloy S, et al. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Mov Disord*. 2010;25:1646-1651.
- Stocchi F, Antonini A, Barone P, Tinazzi M, Zappia M, Onofri M, Ruggieri S, Morgante L, Bonuccelli U, Lopiano L, Pramstaller P, Albanese A, Attar M, Posocco V, Colombo D, Abbruzzese G; DEEP study group. Early DEtection of wEaring off in Parkinson disease: the DEEP study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Feb;20(2):204-11.
- Poewe W, Antonini A, Zijlmans JC, Burkhard PR, Vingerhoets F. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong. *Clin Interv Aging*. 2010 Sep 7;5:229-38
- Olanow CW, Kieburtz K, Rascol O, Poewe W, Schapira AH, Emre M, Nissinen H, Leinonen M, Stocchi F, for the STRIDE-PD investigators. Factors predictive of the development of levodopa-induced dyskinesia and Wearing-Off in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28: 1064-1071.
- Aradi SD, Hauser RA. Medical Management and Prevention of Motor Complications in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics*. 2020 Aug 5. doi: 10.1007/s13311-020-00889-4
- Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33:1248-1266.
- Pahwa R, Tanner CM, Hauser RA, Isaacson SH, Nausieda PA, Truong DD, Agarwal P, Hull KL, Lyons KE, Johnson R, Stempien MJ. ADS-5102 (Amantadine) Extended-Release Capsules for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson Disease (EASE LID Study): A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2017 Aug 1;74(8):941-949.
- Müller T. Catechol-O-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs*. 2015 Feb;75(2):157-74.
- Lees AJ. Evidence-based efficacy comparison of tolcapone and entacapone as adjunctive therapy in Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther*. 2008; 14(1):83-93.
- Scott LJ. Opicapone: a review in Parkinson's disease. *Drugs*. 2016 Sep;76(13):1293-1300.
- Azevedo Kauppila L, Pimenta Silva D, Ferreira JJ. Clinical Utility of Opicapone in the Management of Parkinson's Disease: A Short Review on Emerging Data and Place in Therapy. *Degener Neurol Neuro-muscul Dis*. 2021 May 11;11:29-40.
- Rocha JF, Falcão A, Santos A, Pinto R, Lopes N,

- Nunes T, Wright LC, Vaz-da-Silva M, Soares-da-Silva P. Effect of opicapone and entacapone upon levodopa pharmacokinetics during three daily levodopa administrations. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Sep;70(9):1059-71.
- Fabbri M, Ferreira JJ, Lees A, Stocchi F, Poewe W, Tolosa E, Rascol O. Opicapone for the treatment of Parkinson's disease: A review of a new licensed medicine. *Mov Disord*. 2018 Oct;33(10):1528-1539.
 - Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, et al. Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*. 2017;74(2):197-206.
 - Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P; Bi-Park 1 investigators. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016 Feb;15(2):154-165
 - Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P. Long-term efficacy of opicapone in fluctuating Parkinson's disease patients: a pooled analysis of data from two phase 3 clinical trials and their open-label extensions. *Eur J Neurol*. 2019 Jul;26(7):953-960.
 - Ferreira JJ, Lees A, Poewe W, Rascol O, Rocha JF, Keller B, Soares-da-Silva P. Effectiveness of Opicapone and switching from Entacapone in Fluctuating Parkinson's Disease. *Neurology* 2018; 90:e1849-e1857
 - Antonini A, Poewe W, Ferreira J, Ebersbach G, Gama H, Rocha JF, Magalhães P, Soares-da-Silva P. Super-Responders to Opicapone Adjunct Treatment to Levodopa in Parkinson's Disease Patients with Motor Fluctuations: Combined Post-Hoc Analysis of BIPARK-I and II. Presented at the International Parkinson and Movement Disorder Society Annual Meeting 2020; Abstract 974
 - Chaudhuri KR, Odin P, Ferreira JJ, Antonini A, Rascol O, Kurtis MM, Storch A, Bannister K, Soares-da-Silva P, Costa R, Magalhães D, Rocha JF. Opicapone versus placebo in the treatment of Parkinson's disease patients with end-of-dose motor fluctuation-associated pain: rationale and design of the randomised, double-blind OCEAN (OpiCapone Effect on motor fluctuations and pAiN) trial. *BMC Neurol*. 2022 Mar 12;22(1):88.
 - Lees A, Ferreira JJ, Rocha JF, Rascol O, Poewe W, Gama H, Soares-da-Silva P. Safety Profile of Opicapone in the Management of Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2019;9(4):733-740.
 - Scott LJ. Opicapone: A Review in Parkinson's Disease. *CNS Drugs*. 2021 Jan;35(1):121-131.
 - Ferreira JJ, Poewe W, Rascol O, Stocchi F, Antonini A, Moreira J, Guimarães B, Rocha JF, Soares-da-Silva P. Effect of Opicapone on Levodopa Pharmacokinetics in Patients with Fluctuating Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2022 Aug 31. doi: 10.1002/mds.29193. Epub ahead of print. PMID: 36054562.
 - Rocha JF, Ebersbach G, Lees A, Tolosa E, Ferreira JJ, Poewe W, Rascol O, Stocchi F, Antonini A, Magalhães D, Gama H, Soares-da-Silva P. The safety/tolerability of opicapone when used early in Parkinson's disease patients with levodopa-induced motor fluctuations: A post-hoc analysis of BIPARK-I and II. *Front Neurol*. 2022 Aug 23;13:994114.
 - Reichmann H, Lees A, Rocha JF, Magalhães D, Soares-da-Silva P; OPTIPARK investigators. Effectiveness and safety of opicapone in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: the OPTIPARK open-label study. *Transl Neurodegener*. 2020 Mar 4;9:9.

JAHRESTAGUNG DER ÖSTERREICHISCHEN PARKINSON GESELLSCHAFT

MITTWOCH, 20.09.2023 –
FREITAG, 22.09.2023

KONGRESSHAUS BAD ISCHL
BAD ISCHL

SAVE THE DATE



International Parkinson and
Movement Disorder Society

www.parkinson.at



© Lenzenweger



© Kongress Bad Ischl



© www.badischl.at, Fotograf: Leitner Daniel