

P

aktuell

Newsletter der Österreichischen Parkinson-Gesellschaft

AutorInnen:

Walter Pirker

walter.pirker@gesundheitsverbund.at
Neurologische Abteilung,
Klinik Ottakring, Wien

Christof Brücke

christof.bruecke@meduniwien.ac.at
Univ. Klinik für Neurologie,
Medizinische Universität Wien

Atbin Djamshidian-Tehrani

atbin.djamshidian-tehrani@i-med.ac.at
Univ. Klinik für Neurologie,
Medizinische Universität Innsbruck

Beatrice Heim

beatrice.heim@i-med.ac.at
Univ. Klinik für Neurologie,
Medizinische Universität Innsbruck

Regina Katzenschlager

regina.katzenschlager@wienkav.at
Abteilung für Neurologie,
Klinik Donaustadt, Wien

Florian Krismer

florian.krismer@i-med.ac.at
Univ. Klinik für Neurologie,
Medizinische Universität Innsbruck

Petra Schwingenschuh

petra.schwingenschuh@medunigraz.at
Univ. Klinik für Neurologie,
Medizinische Universität Graz

Klaus Seppi

klaus.seppi@i-med.ac.at
Univ. Klinik für Neurologie,
Medizinische Universität Innsbruck

Werner Poewe

werner.poewe@i-med.ac.at
Univ. Klinik für Neurologie,
Medizinische Universität Innsbruck

Konsensuspapier: Praktischer Einsatz von Opicapon im klinischen Alltag

Sehr geehrte Frau Kollegin,
Sehr geehrter Herr Kollege!

wir freuen uns, Ihnen eine neue Ausgabe von P-aktuell
präsentieren zu dürfen.

In diesem Konsensusbericht, der im Rahmen eines internen
Diskussionsprozesses entstanden ist, wird die COMT-Hem-
mer-Therapie – insbesondere der Wirkstoff Opicapon – näher
beleuchtet. Dabei werden sowohl die pharmakologischen
Grundlagen als auch Strategien zur Erkennung von Wirkfluktua-
tionen, praktische Anwendungsmöglichkeiten und illustrative
Fallbeispiele vorgestellt.

Unser besonderer Dank gilt dem Autorenteam. Wir wünschen
Ihnen, liebe Leserinnen und Leser, eine anregende und
informative Lektüre.

Als Herausgeber freuen wir uns wie immer über Ihre
Anregungen und konstruktive Kritik.

Viele Grüße

Christof Brücke und Florian Krismer



1. Einleitung: L-Dopa und COMT-Hemmung

L-Dopa ist eine aromatische Aminosäure, deren Pharmakokinetik von einer kurzen Eliminations-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von ca. 90 Minuten gekennzeichnet ist^{1,2}. Der Metabolismus von L-Dopa nach oraler Zufuhr erfolgt zum größten Teil über die enzymatische Decarboxylierung durch die in der gastrointestinalen Mukosa und Leber reich exprimierte Aromatische-Aminosäuren-Decarboxylase (AADC) zu Dopamin, welches seinerseits durch die Aktivität der Enzyme Monoamin-Oxidase (MAO) und Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) zu seinen Hauptmetaboliten Dihydroxy-Phenylacetat (DOPAC) und Homovanillin-Mandelsäure (HVA) umgewandelt wird. Nur ein geringer Anteil

des oral aufgenommenen L-Dopa wird erst in der Leber über Einwirkung der COMT zu 3-O-Methyldopa (3-OMD) metabolisiert (*s. Abb. 1*).

Die in der klinischen Praxis übliche Behandlung mit einer Kombination aus L-Dopa und peripher wirksamen Hemmstoffen der AADC (Benserazid oder Carbidopa) führt zu einer ca. 50%-igen Reduktion der L-Dopa-Elimination und entsprechenden Erhöhung der Bioverfügbarkeit ohne wesentliche Effekte auf die Halbwertszeit³. Die AADC-Hemmung führt allerdings auch zu einer Verschiebung des enzymatischen L-Dopa-Abbaus in der Leber, der nun hauptsächlich über den COMT-Weg erfolgt (*s. Abb.1*). Hier-

durch kommt es unter kombinierter L-Dopa/AADC-Hemmer Therapie zu einem signifikanten Anstieg der Plasma-Konzentrationen von 3-OMD, die aufgrund der langen $t_{1/2}$ von 3-OMD von 12 Stunden wesentlich länger persistieren als die L-Dopa Konzentrationen (*s. Abb. 2*).

Die Entdeckung eines enzymatischen Abbauweges von Katecholaminen durch O-Methylation geht auf den amerikanischen Neurochemiker Julius Axelrod zurück, der Ende der 1950-iger Jahre das verantwortliche Enzym aus der Leber der Ratte isolierte und später als ‚Catechol-O-Methyltransferase‘ (COMT) bezeichnete⁴. Für seine Beiträge zur Erforschung von Neurotrans-

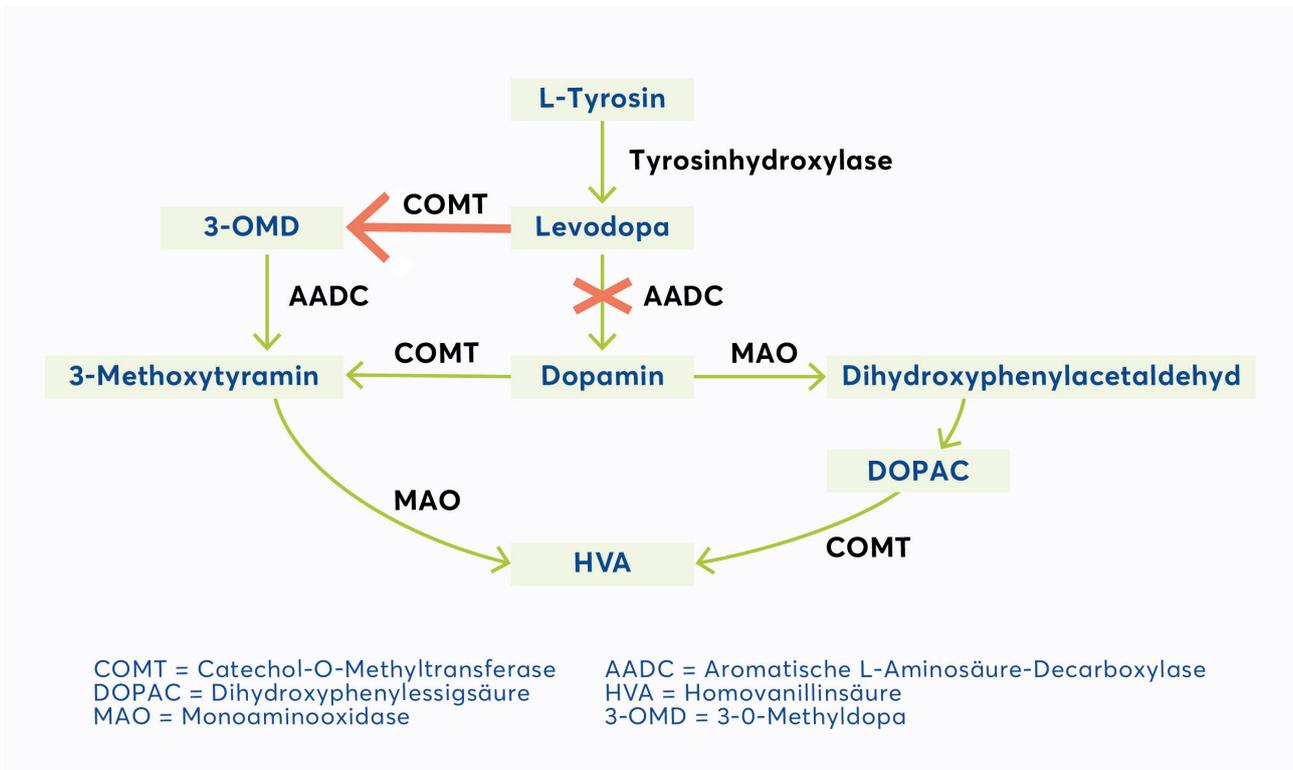


Abbildung 1 – Enzymatische Synthese und Abbau von L-Dopa

mitteln und der Mechanismen ihrer Speicherung, Freisetzung und Inaktivierung erhielt Axelrod 1970 zusammen mit von Euler und Katz den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin.

Die frühen Versuche, mittels Hemmung der COMT die Konzentrationen von catecholaminergen Neurotransmittern wie Dopamin oder Noradrenalin zu therapeutischen Zwecken zu erhöhen, scheiterten aufgrund der zu geringen Spezifität und Verträglichkeit der ersten Generation von COMT-Hemmern. Es sollte weitere 40 Jahre dauern, bis mit Tolcapon und Entacapon die zweite Generation der COMT-Hemmer den Weg in die klinische Anwendung bei der Parkinson-Krankheit eröffnete. Die

präklinischen und Phase 1-Studien mit Tolcapon hatten die erwartete Reduktion der 3-OMD Konzentration nach Ko-Administration mit L-Dopa gezeigt, verbunden mit einer Verdoppelung der Bioverfügbarkeit von L-Dopa und einer Verlängerung der L-Dopa Halbwertszeit von 1,4 auf 2,3 Stunden, während die entsprechenden Effekte von Entacapon etwas geringer ausgeprägt waren mit ca. 50%-iger Zunahme der L-Dopa Bioverfügbarkeit und Halbwertszeit (5, 6). Opicapon als COMT-Hemmer der 3. Generation hat ähnlich ausgeprägte Effekte auf die L-Dopa Pharmakokinetik wie Tolcapon^{7,8}.

Alle 3 COMT-Hemmer zeigten in jeweils mehreren Plazebo-kontrollierten,

randomisierten Studien bei mit L-Dopa behandelten Parkinson-Patient*innen mit Wirkungs-Fluktuationen eine Abnahme der täglichen OFF-Zeit und korrespondierende Zunahme der ON-Zeit und wurden zwischen 1997 und 2016 in dieser Behandlungsindikation zugelassen (s. u.)

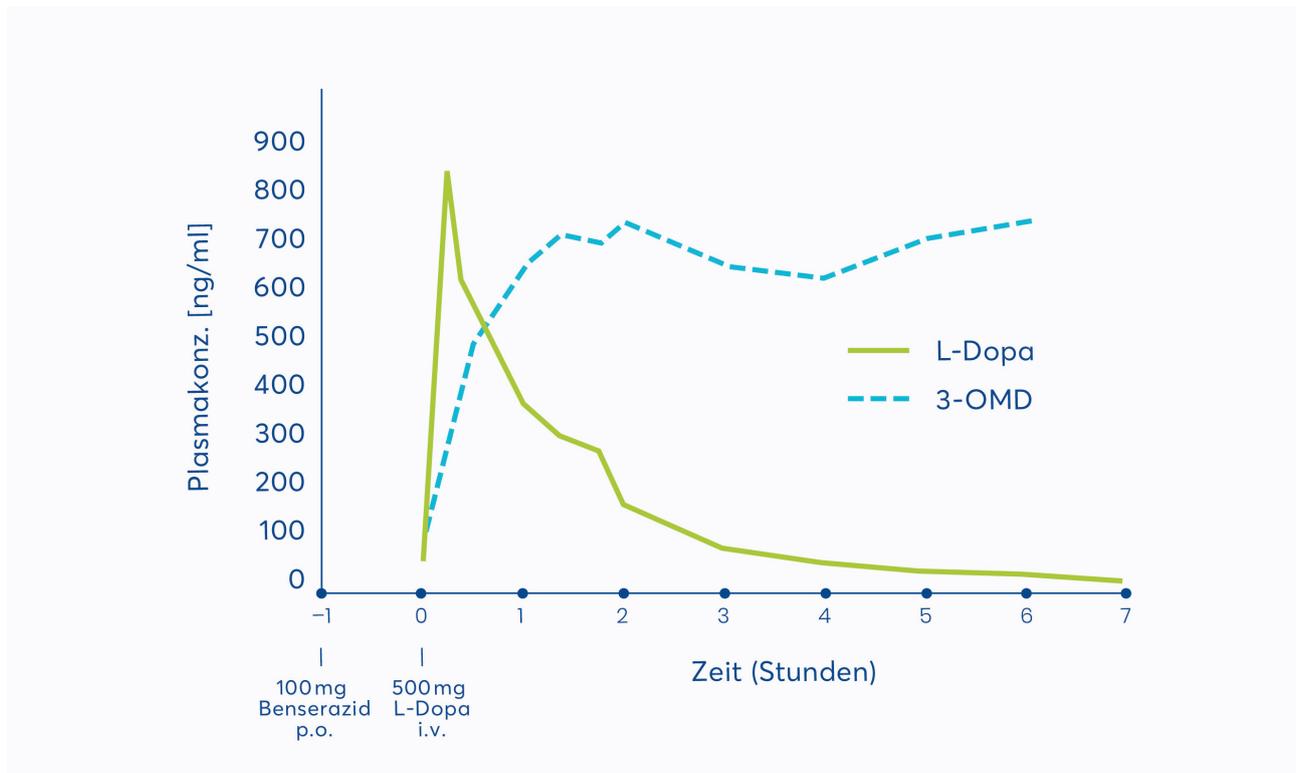


Abbildung 2 – L-Dopa und 3-OMD Plasmaspiegel nach kombinierter LD/Benserazid-Einnahme (Poewe, unpublizierte Daten)

2. Strategien zur Erkennung von Wirkungsfluktuationen

Ein zentraler Bestandteil der Anamnese-Erhebung bei Parkinson-Patient*innen ist die exakte Dokumentation des tageszeitlichen Verlaufs der Symptome. Ebenso wichtig ist die detaillierte Erfassung der Medikationshistorie, welche Informationen über die Art der verwendeten Parkinson-Medikamente, deren Dosierung, die Häufigkeit und die Uhrzeit ihrer Einnahme umfasst. Durch gezielte Fragen lassen sich Wirkungsfluktuationen im Tagesverlauf näher einordnen und unterschiedlichen OFF-Phänomenen zuordnen ⁹ (**Box 1**).

Eine Auswahl möglicher Fragen, die während des Anamnesegesprächs gestellt werden und die Anamneseerhebung leiten können, ist nachfolgend in **Box 2** angeführt. In diesem Zusammenhang ist es entscheidend, gezielt motorische Symptome (wie Zittern, Steifigkeit oder Bewegungsunfähigkeit) und nicht-motorische Symptome (wie Schmerzen, Ängstlichkeit, Abgeschlagenheit, Stimmungsschwankungen) zu erfragen.

Das Führen von Tagebüchern durch die Patient*innen kann ein nützliches Hilfsmittel sein. Tagebücher ermöglichen eine detaillierte Dokumentation der Häufigkeit und Schwere der Symptome sowie des zeitlichen Zusammenhangs mit den eingenommenen Medikamenten. Ein spezifisches Instrument ist das „PD Home Diary for Assessment of Motor Fluctuations“ ¹⁰, das einen strukturierten Ansatz zur Erfassung motorischer Fluktuationen bietet. Dieses Tagebuch fokussiert auf die verschiedenen Zustände, welche die Patient*innen durchlaufen, wie „ON“-

und „OFF“-Phasen sowie Episoden mit Dyskinesien. Ein weiteres wichtiges Instrument ist der „Non-Motor Fluctuation Assessment Questionnaire“, der es ermöglicht, nicht-motorische Symptome wie Angst, Depression und Schlafstörungen zu erfassen, die ebenfalls durch Fluktuationen der Medikamentenwirkung beeinflusst werden ¹¹. Hervorzuheben ist, dass die Kombination von Tagebucheinträgen und strukturierten Fragebögen den behandelnden Ärzt*innen ein umfassenderes Bild der Wirkungsfluktuationen vermittelt, als dies durch einfache reine Befragung möglich wäre.

Neben den beiden bereits genannten Bewertungsskalen gibt es weitere validierte Fragebögen und Skalen, die vorwiegend in der Wissenschaft Anwendung finden. **Box 3** gibt einen Überblick über gängige Messinstrumente.

Digitale Tagebücher und mobile Apps gewinnen in der Forschung zunehmend an Bedeutung ¹⁴. Diese Technologien fördern die aktive Einbindung der Patient*innen in den Behandlungsprozess und liefern wertvolle Daten für die Therapieanpassung. Auch gibt es zusehends Untersucher*innen und Patient*innen-unabhängige Sensor-ba-

Box 1

Klinisches Muster und zugrundeliegende Mechanismen von Wirkungsfluktuationen*

| Klinisches Muster | Mechanismus |
|---------------------------|---|
| Morgendliche OFF-Phasen | ➤ Levodopa Halbwertszeit |
| Wearing off Fluktuationen | ➤ Levodopa Halbwertszeit ➤ Präsynaptische Speicherung |
| Verzögerter Wirkeintritt | ➤ Magenentleerung ➤ Intestinale Absorption |
| Dosisversagen | ➤ Magenentleerung ➤ Intestinale Absorption ➤ Blut-Hirn-Schranke |
| Paroxysmales ON/OFF | ➤ Striatale, pharmakodynamische Mechanismen |

* In Anlehnung an Deuschl/Oertel/Poewe (eds.), Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen, 2. Auflage, Thieme, ISBN: 9783132415508

Box 2

Praxisleitfaden mit exemplarischen Fragen zu Wirkungsfluktuationen

sierte Technologien („Wearables“), die eine kontinuierliche Überwachung messbarer Symptome ermöglichen und zukünftig wertvolle Informationen für die Therapieanpassung liefern könnten^{14, 15}.

Zusammenfassend ist zur Erkennung von Wirkungsfluktuationen bei der Parkinson-Krankheit eine detaillierte Anamneseerhebung unerlässlich. Diese kann durch Patient*innen-Tagebücher und validierte Fragebögen ergänzt werden.

1. Wirkfluktuationen im Tagesverlauf

- Gibt es Schwankungen Ihrer Parkinson-Symptome im Tagesverlauf?
- Wann sind Ihre Beschwerden am stärksten ausgeprägt?

2. Beschwerden beim Aufwachen oder Aufstehen

- Wie geht es Ihnen beim Aufstehen am Morgen?
- Wie lange dauert es, bis Sie einen Wirkeintritt Ihrer Medikamente wahrnehmen?

3. Symptome vor der nächsten Medikamenteneinnahme

- Treten vor der nächsten Tabletteneinnahme erneut Beschwerden auf?
- Wenn ja, welche Beschwerden treten auf und in welchem zeitlichen Abstand zur nächsten Einnahme nehmen Sie die Beschwerden wahr?

4. Auswirkungen einer verpassten Medikamenteneinnahme

- Was geschieht, wenn Sie Ihre Medikamente vergessen oder aus anderen Gründen nicht rechtzeitig einnehmen können?

5. Dosisversagen (z. B. postprandial nach üppigen Mahlzeiten)

- Haben Sie das Gefühl, dass Ihre Medikamente manchmal nicht wirken?
- Tritt dies gehäuft in bestimmten Situationen oder nach Aktivitäten, wie nach einer üppigen Mahlzeit, auf?

Box 3

Bewertungsinstrumente zur Erfassung von Wirkfluktuationen und deren Anwendungsgebiet

| Bewertungsinstrument | Anwendungsgebiet |
|---|-------------------|
| MDS Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Ein umfassendes Instrument zur Erfassung der motorischen und nicht-motorischen Symptome sowie der Auswirkungen auf die Lebensqualität ¹² . | Forschung |
| Wearing-off-Fragebogen (WOQ-9): Ein spezifischer Fragebogen zur Erfassung des Wearing off-Phänomens ¹³ . | Forschung |
| PD Home Diary for Assessment of Motor Fluctuations: Ein Fragebogen, der eine strukturierte Dokumentation von „ON“- und „OFF“-Phasen sowie von Episoden mit Dyskinesien ermöglicht ¹⁰ . | Klinik, Forschung |
| Non-Motor Fluctuation Assessment Questionnaire: Ein Fragebogen zur systematischen Erfassung von Fluktuationen nicht-motorischer Symptome wie Angst, Depression und Schlafstörungen, die sonst häufig übersehen werden ¹¹ . | Klinik, Forschung |

3. COMT-Hemmer in der klinischen Praxis

3.1 – Wahl des COMT-Hemmers

Die Therapie motorischer Fluktuationen bei Parkinson-Patient*innen wird häufig durch die Kombination von L-Dopa mit COMT-Hemmern optimiert. In Österreich stehen drei in der EU zugelassene Wirkstoffe zur Verfügung: Tolcapon, Entacapon und Opicapon. Diese unterscheiden sich hinsichtlich ihres Wirkmechanismus, ihrer Pharmakokinetik, klinischen Wirksamkeit, Verträglichkeit und praktischen Anwendungsbedingungen.

Tolcapon, der erste 1997 eingeführte COMT-Hemmer, wirkt sowohl peripher als auch zentral. Aufgrund dieser zentralen Wirkung erzielt Tolcapon eine vergleichsweise starke Reduktion der OFF-Zeit von knapp 100min/Tag im Vergleich zu Placebo ¹⁶. Obwohl Tolcapon sehr gut wirksam war, kam es 1998 wegen schwerwiegender Hepatotoxizität in der EU zu einem Ruhen der Zulassung. Seit 2004 ist Tolcapon in der EU unter strengen Auflagen mit regelmäßigem Monitoring der Leberfunktionsparameter als Medikament zweiter Wahl wieder zugelassen ^{16,17}.

Der ca. 1 Jahr nach der Erstzulassung von Tolcapon zugelassene COMT-Hemmer Entacapon ist frei von derartigen hepatotoxischen Effekten, aber schwächer wirksam als Tolcapon mit einer OFF-Zeit Reduktion von ca. 40 Minuten/Tag im Vergleich zu Placebo ^{16,18}. Diese beiden frühen COMT-Hemmer können Durchfälle auslösen, die bei etwa 5% der Behandelten zum Therapieabbruch zwingen, und führen typischerweise zu Harnverfärbungen aufgrund der fargebenden Wirkung der im Urin ausge-

schiedenen Metabolite dieser beiden Nitro-Catechol-Verbindungen ¹⁹.

2016 wurde mit Opicapon ein neuer peripherer COMT-Hemmer zur Therapie von Wirkungsfluktuationen in der EU zugelassen. Obwohl Opicapon eine kurze Halbwertszeit aufweist, ist es durch eine hohe Bindungsaffinität und langsame Dissoziation des Opicapon-COMT-Komplexes charakterisiert, wodurch die COMT-Aktivität nach 24 h noch immer um ca. 65% reduziert ist ²⁰. In der klinischen Anwendung bedeutet dies, dass eine einmal tägliche Gabe von Opicapon für eine suffiziente COMT-Inhibition ausreicht.

Die Addition von COMT-Hemmern ist eine in zahlreichen, qualitativ hochwertigen Studien belegte wirksame Strategie zur Verbesserung moto-

rischer Fluktuation unter laufender Behandlung mit L-Dopa ²¹. Bislang war die COMT-Hemmer-Therapie 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 Unverträglichkeitsreaktionen mit schweren Diarrhoen und sehr häufig Urinverfärbungen, die von manchen Patient*innen als unangenehm wahrgenommen werden.

Diese Nebenwirkungen werden unter Opicapon nicht beobachtet. Zudem ist die hemmende Wirkung auf die COMT deutlich stärker als jene von Entacapon, was sich in klinischen Studien auch in numerisch größeren Effekten auf die tägliche OffOFF-Zeit-Reduktion im Vergleich



Abbildung 3 – OFF-Zeit-Reduktion unter verschiedenen Opicapon-Dosierungen versus Entacapon bzw. Placebo (Daten aus BIPARK 1, siehe Referenz No. 22)

zu Entacapon niedergeschlagen hat (siehe **Tab. 1**)¹⁷. Tatsächlich ergab die BIPARK I Studie, welche drei Dosen von Opicapon (5 mg, 25 mg, 50 mg) mit Placebo und Entacapon als aktivem Komparator verglich, eine mittlere OFF-Zeit-Reduktion von knapp 2 Stunden unter 50 mg Opicapon, welche damit numerisch größer war als im Behandlungsarm mit Entacapon (1,6h) (**Abb. 3**)²². Der Vergleich zwischen Opicapon und Entacapon war allerdings in dieser Studie lediglich auf den Nachweis von Nicht-Unterlegenheit ausgelegt; eine statistisch signifikante

Überlegenheit von Opicapon konnte in dem gewählten Design daher nicht nachgewiesen werden²³.

Die Wahl des geeigneten COMT-Hemmers sollte sich an der individuellen Fluktuationsausprägung, der Verträglichkeit und der Anwendungsfreundlichkeit für Patient*innen orientieren. Tolcapon ist hochwirksam, aber aufgrund seines hepatotoxischen Potenzials nur bei ausgewählten Patient*innen unter engmaschigem Monitoring als „second line“ und bedingt durch die Zulassung erst nach den beiden an-

deren COMT-Hemmern einsetzbar. Entacapon ist frei von Hepatotoxizität und seit über einem Vierteljahrhundert in der Parkinsontherapie etabliert, aber schwächer wirksam als Tolcapon. Die eingeschränkte Wirksamkeit und Nebenwirkungen wie Diarrhoe sind häufige Abbruchgründe in der Langzeittherapie. Opicapon bietet für die klinische Praxis die derzeit ausgewogenste Kombination aus Wirksamkeit, Sicherheit und einfacher Anwendung unter den COMT-Hemmern²⁴.

Tab. 1

Eigenschaften verschiedener COMT Hemmer

| | Tolcapon | Entacapon | Opicapon |
|---|---|--|--|
| Wirkmechanismus | Zentral + peripher | Peripher | Peripher |
| Plasmahalbwertszeit | 2 h (200 mg Dosis) | 0,5–3,5 h | 0,8 h (50 mg) |
| Dauer COMT-Hemmung | < 24 h | < 8 h | > 24 h |
| Dosierung | 3× täglich | mit jeder L-Dopa-Dosis bis zu 10x tgl.) | 1× täglich abends |
| Dosis | 300-600 mg/Tag | 200 – 2000 mg/Tag | 50 mg/Tag |
| OFF-Zeit Reduktion (vs. Placebo) | 100 min/Tag | 40 min/Tag | 60 min/Tag |
| mittlere L-Dopa Dosis-Reduktion | 116 mg/Tag | 42 mg/Tag | 200 mg/Tag (15 Wochen), 50 mg/Tag (1 Jahr) |
| Therapie-bedingte unerwünschte Nebenwirkungen (> 5%; gelistet von häufigerem nach seltenerem Auftreten in klinischen Studien) | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Dyskinesien ➤ Übelkeit ➤ Durchfall ➤ Halluzinationen ➤ Erhöhung der Leberenzyme ➤ Urinverfärbung ➤ Benommenheit | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Dyskinesien ➤ Insomnie ➤ Übelkeit ➤ Urinverfärbung ➤ Durchfall ➤ Benommenheit | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Dyskinesien ➤ Übelkeit ➤ Insomnie ➤ Verstopfung ➤ Stürze ➤ Benommenheit |

3.2 – Zeitpunkt des Einsatzes von COMT-Hemmern

Beim Einsetzen von Wirkfluktuationen stehen verschiedene Maßnahmen zur Verfügung. Die häufigste Strategie ist eine Anpassung der L-Dopa-Dosierung, entweder durch Steigerung bestehender Einzeldosen oder Erhöhung der Anzahl der L-Dopa-Tagesdosen. Das kann jedoch zu Problemen in der Therapieadhärenz führen und langfristig auch die Wahrscheinlichkeit von Dyskinesien erhöhen. COMT-Hemmer wie Opicapon werden bislang meist erst bei länger bestehenden Fluktuationen und nach multiplen Anpassungen der L-Dopa-Therapie eingesetzt. Daher stellt sich die Frage, ob nicht ein früherer Einsatz – bereits bei ersten Anzeichen von Wearing off eine sinnvolle Behandlungsstrategie sein könnte.

Die ADOPTION-Studien evaluierten Wirksamkeit und Sicherheit von Opicapon 50 mg einmal täglich abends gegenüber einer zusätzlichen L-Dopa-Dosis (100 mg) bei Parkinson-Patient*innen mit seit weniger als zwei Jahren bestehenden motorischen

Fluktuationen. In zwei offenen, randomisierten, in Südkorea und Europa durchgeführten Phase-4-Studien wurden 243 Patient*innen eingeschlossen (Opicapon: n = 125; L-Dopa: n = 118). Die Ergebnisse der gepoolten Datenanalyse wurden rezent publiziert²⁵. Die Gruppen waren hinsichtlich Demografie und Krankheitscharakteristika vergleichbar, bei einer mittleren Krankheitsdauer von 5,2 Jahren und etwa 3,4 Stunden täglicher OFF-Zeit zu Studienbeginn.

Opicapon führte zu einer signifikant stärkeren Reduktion der OFF-Zeit (-62,8 vs. -33,8 Minuten) und einer deutlicheren Verbesserung der Motorik (MDS-UPDRS III: -4,1 vs. -2,5 Punkte; p = 0,04) im Vergleich zur L-Dopa Erhöhung. Der Unterschied in der Zunahme der ON-Zeit (64,2 vs. 43,8 Minuten) und des Anteils der Responder war statistisch nicht signifikant. Die Häufigkeit milder Nebenwirkungen, insbesondere von Dyskinesien, war unter Opicapon höher (37,6% vs. 24,6%)²⁵.

Eine aktuelle Publikation analysiert die europäische Teilstudie des ADOPTION-Programms. In der Intention-to-Treat-Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der OFF-Zeit-Reduktion zwischen Opicapon und L-Dopa, während die Responder-Rate zugunsten von Opicapon ausfiel. Nachanalysen legten Rekrutierungsprobleme und eine potenziell inadäquate Patient*innenauswahl offen²⁶.

Insgesamt liefern die Ergebnisse der ADOPTION-Studien Hinweise darauf, dass Opicapon eine sinnvolle und effektive Strategie zur Behandlung von frühem Wearing off sein kann. Weitere Studien mit längerer Dauer und direktem Vergleich unterschiedlicher L-Dopa-Regime wären jedoch hilfreich, um die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit dieser Strategie zu bestätigen.

3.3 – Stellenwert bei Störungen der nächtlichen und frühmorgendlichen Symptome

Frühmorgendliche OFF-Phasen und nächtliche motorische Symptome wie Akinese und Rigor zählen zu den häufigsten und zugleich am stärksten beeinträchtigenden Begleiterscheinungen der Parkinson-Erkrankung. In einer großen französischen Querschnittsstudie mit 143 Parkinson-Patient*innen zeigte sich, dass nächtliche Akinese, frühmor-

gendliche Dystonie und Schlafstörungen nicht nur häufig sind, sondern auch signifikant mit einer reduzierten Lebensqualität einhergehen²⁷.

Die ersten Symptome von Wearing off-Fluktuationen werden von vielen Patient*innen als Symptombreak in den Morgenstunden bzw. nach dem

Erwachen wahrgenommen und sind, ebenso wie die frühmorgendliche Fußdystonie, Ausdruck der niedrigen L-Dopa-Plasmaspiegel nach dem einnahmefreien Intervall der Nacht. Therapeutisch stehen verschiedene pharmakologische und interventionelle Strategien wie die Anpassung der dopaminergen Medikation zum Beispiel

durch langwirksame L-Dopa-Formulierungen, Zugabe von Enzymhemmern (MAO-B- und COMT-Hemmer), Dopaminagonisten oder gerätegestützte Therapieoptionen, zur Verfügung.

In einer offenen Beobachtungsstudie konnte eine Verbesserung der Schlafqualität unter Tolcapon nachgewiesen werden. Auch Patient*innen, die zuvor unter Entacapon persistierende nächtliche OFF-Zustände erlebten, verbesserten sich unter Tolcapon²⁸. In einer Post-hoc-Analyse der BIPARK-I-Studie²⁹ wurde der Einfluss von Opicapon im Vergleich zu Entacapon auf frühmorgendliche Dystonien untersucht. 63% der mit Opicapon behandelten Patient*innen zeigten eine klinisch relevante Besserung, verglichen mit 17%

in der Entacapon-Gruppe.

Eine kombinierte Post-hoc-Analyse der BIPARK-I- und -II-Studien³⁰ untersuchte die Auswirkungen von Opicapon auf OFF-Phasen während des Nachtschlafes. Insgesamt konnte eine moderate Reduktion der nächtlichen OFF-Zeit (-0,9 h vs. -0,4 h; $p < 0,05$) sowie der nächtlichen Wachzeit (-1,0 h vs. -0,4 h; $p < 0,05$) unter Opicapon verglichen zu Placebo verzeichnet werden.

Eine retrospektive Analyse über 12 Monate³¹ sowie zwei offene Studien^{32, 33} zeigten ebenfalls einen günstigen Effekt von Opicapon auf die anhand von Skalen wie der Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS und PDSS-2), der Non-Motor Symptoms

Scale (NMSS), und der Movement Disorders Society Non Motor Scale (MDS-NMS) gemessene Schlafqualität von Parkinson-Patient*innen.

Fazit: Obwohl die pharmakokinetische Wirkung einer COMT-Hemmung keine Wirkungsverlängerung der letzten L-DOPA Dosis über die Nachtschlafdauer von bis zu 8 Stunden erwarten lässt, sprechen die oben zusammengefassten Ergebnisse insgesamt doch für einen Effekt auf die Gesamt-Schlafqualität und frühmorgendlichen Symptome.

3.4 – COMT Hemmer als Maßnahme zur Verbesserung nicht-motorischer Probleme

Nicht-motorische Symptome können in allen Stadien der Parkinson-Krankheit, auch in der prodromalen Phase und somit viele Jahre vor der Diagnose auftreten⁹. Zu den häufigsten nicht motorischen Symptomen zählen neuropsychiatrische und kognitive Störungen, autonome Dysregulation, Störungen des Schlafes sowie exzessive Tagesmüdigkeit³⁴.

Diese nicht-motorischen Symptome nehmen mit dem Fortschreiten der Erkrankung an Häufigkeit und Ausprägung zu und können die Lebensqualität zum Teil deutlicher einschränken als die klassischen motorischen Kardinalsymptome. Eine Verstärkung nicht-motorischer Symptome ist auch Bestandteil von OFF-Phasen, was von vielen Patient*innen mit Wirkungsflektuationen

und deren Angehörigen als besonders belastend empfunden wird³⁵⁻³⁷.

Aufgrund der kleinen Fallzahl, der kurzen Studiendauer und der inkonsistenten Datenlage ist keine valide Schlussfolgerung zur Wirkung von Entacapon zur Behandlung von nicht-motorischen Symptomen möglich. Opicapon ist ein langwirksamer COMT Hemmer mit größerer Effektstärke auf die Enzym-Hemmung. In mehreren unkontrollierten Studien wurden neben der Verbesserung der motorischen auch eine Verbesserung von nicht-motorischen Symptomen beobachtet. OPTIPARK war eine offene Beobachtungsstudie, die 502 Teilnehmer eingeschlossen hatte, von denen 393 nach 3 Monaten noch mit Opicapon behandelt wurden. Hier zeigte

sich neben einer signifikanten Verbesserung Lebensqualität auch eine signifikante Reduktion des Gesamt-Scores der Non-Motor Symptoms Scale, insbesondere der Scores für die Domänen ‚Sleep/Fatigue‘ und ‚Mood/Cognition‘³³. Eine weitere unkontrollierte Studie schloss lediglich 16 Patient*innen in eine 6-wöchige Behandlung mit Opicapon ein. Nach 6 Wochen zeigte sich eine signifikante Verbesserung in validierten Skalen zu Schlafstörungen wie der PDSS-2 ($p=0.0009$), der PFS-16 Fatigue Skala ($p=0.002$) und des MDS-NMS Score ($p=0.001$)³². Ähnliche Ergebnisse wurden in einer unkontrollierten 6-Monats-Studie mit 33 Patient*innen berichtet³⁸.

Eine rezente Fallkontrollstudie untersuchte die Wirkung von Opicapon

bei 15 Personen mit motorischen und nicht-motorischen Fluktuationen. Nach 6 Monaten zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=15) neben einer Verbesserung der motorischen Fluktuationen auch eine Verbesserung in den Domänen „Mood/Cognition“ ($p < 0.001$) und „Attention/Memory“ ($p < 0.001$) des „Non-Motor Symptoms Scale“. Ebenso besserten sich im Vergleich zu Baseline unter anderem der Stroop Test ($p = 0.001$) und die Sco-

res der „Frontal-Assessment Battery“ ($p < 0.001$) (Di Fiore et al., Clin Parkinsonism Relat Disord, in press). Allerdings sind aufgrund der geringen Fallzahl, des Designs und der kurzen Dauer weitere Studien mit einer größeren Fallzahl nötig, um diese Daten zu replizieren.

Zusammenfassend deuten einige unkontrollierte Studien darauf hin, dass Opicapon nicht-motorische, mit OFF-Phasen assoziierte Symptome

verbessern kann. Dies ist möglicherweise durch die lange Halbwertszeit von Opicapon, welche zu stabileren L-Dopa Plasmaspiegeln führt, zu erklären. Weitere randomisiert kontrollierte Studien mit größeren Fallzahlen zu Parkinson-assoziierten Schmerzen werden derzeit noch durchgeführt (EudraCT number 2020-001175-32).

3.5 – Kombination mit anderen „adjunct therapies“

COMT-Hemmer in Verbindungen mit anderen oralen und transdermalen Therapiestrategien gegen Fluktuationen

Die Hemmung der COMT und MAO-B können synergistisch auf den L-Dopa- und Dopamin-Spiegel wirken. Die Kombination von Opicapon mit MAO-B-Hemmern (Rasagilin oder Selegilin) ist zulässig, während für die Kombination mit Safinamid lange keine ausreichenden Daten vorlagen. In der BIPARK 1-Studie waren etwa 20% der Patient*innen Patient:innen in jeder Behandlungsgruppe zusätzlich mit einem MAO-B-Hemmer behandelt worden²². Auch in der post-marketing Studie OPTIPARK wurde eine Komedikation mit Rasagilin (n = 136) und mit Safinamid (n = 67) dokumentiert³³. Obwohl

diese Subgruppen in der Auswertung nicht gesondert berücksichtigt wurden, ähnelte das Nebenwirkungsprofil den Daten aus den Zulassungsstudien. Dies liefert Hinweise darauf, dass auch die Kombination mit Safinamid sicher sein könnte.

Spezifische Daten, ob die kombinierte Anwendung von MAO-B- und COMT-Hemmern in bestimmten Subpopulationen von Parkinson-Patient*innen einen besonderen therapeutischen Nutzen bringt, stehen noch aus. Wichtig ist jedoch, dass COMT Hemmer nicht gemeinsam mit

nicht-selektiven MAO-Hemmern wie Tranylcypromin oder Phenelzin eingenommen werden dürfen, da hier das Risiko schwerwiegender hypertensiver Krisen durch Blockade des Noradrenalin-Abbaus besteht. Die Kombination mit oralen oder transdermalen Dopaminagonisten ist gängige Praxis und kann die motorische Kontrolle weiter verbessern, wobei individuell auf das Nebenwirkungsprofil zu achten ist.

COMT-Hemmer-Therapie bei Patient*innen mit Pumpensystemen oder Tiefer Hirnstimulation

Bei unter oraler Therapie ungenügend kontrollierbaren motorischen Wirkfluktuationen können Geräte-gestützte Therapieverfahren wie die Tiefe Hirnstimulation (THS) oder kontinuierli-

che Infusionen von Apomorphin oder L-Dopa erforderlich werden. Auch für solche Patient*innen kann eine begleitende COMT-Hemmer-Therapie unter Umständen sinnvoll sein.

L-Dopa- oder Apomorphin-Pumpen

Subkutane Pumpentherapien stellen eine Behandlungsoption für Patient*innen mit fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung dar, insbesondere bei ausgeprägten motorischen Fluktuationen und OFF-Phasen, die durch orale Medikation allein nicht ausreichend kontrolliert werden können. Heute stehen zwei Pumpensysteme für die intrajeunale L-Dopa-Therapie und zwei subkutane Therapiestrategien zur Verfügung. Bei den subkutanen Therapien wird über einen kleinen subkutanen Katheter kontinuierlich ein dopaminerg wirksamer Wirkstoff – entweder Apomorphin oder Foslevodopa – verabreicht. Diese kontinuierliche Infusion ermöglicht eine stabilere dopaminerge Versorgung und reduziert die Schwankungen, wie sie bei der Tabletteneinnahme von L-Dopa häufig auftreten.

Foslevodopa ist eine Prodrug von L-Dopa, die im Körper enzymatisch in den aktiven Wirkstoff umgewandelt wird. Durch die zusätzliche Gabe eines peripher wirksamen COMT-Hemmers wie Opicapon wird der Abbau von L-Dopa gehemmt, was zu einer Reduktion der erforderlichen Wirkstoffmenge bzw. Infusionsrate führen kann. Eine niedrigere Dosierung könnte neben Kosteneinsparungen auch eine bessere Hautverträglichkeit begünstigen – hierzu liegen jedoch bislang keine klinischen Studien vor. Besonders bei Patient*innen mit hohen Tagesdosen kann die Kombinationstherapie potenziell größere Vorteile bieten. Dies gilt auch für die intrajeunale Therapie mit L-Dopa/Carbidopa intestinale Gel (LCIG).

Obwohl Apomorphin partiell durch COMT metabolisiert wird, haben klinische Studien keinen eindeutigen additiven Benefit der Kombination einer Apomorphin-Therapie mit den COMT-Hemmern Tolcapon bzw. Entacapon gezeigt^{39,40}. Eine COMT-Hemmung ist bei Apomorphin-Patient*innen daher nur bei gleichzeitig verabreichter oraler L-Dopa-Therapie sinnvoll.

Obwohl Apomorphin partiell durch COMT metabolisiert wird, haben klinische Studien keinen eindeutigen additiven Benefit der Kombination einer Apomorphin-Therapie mit den COMT-Hemmern Tolcapon bzw. Entacapon gezeigt^{39,40}. Eine COMT-Hemmung ist bei Apomorphin-Patient*innen daher nur bei gleichzeitig verabreichter oraler L-Dopa-Therapie sinnvoll.

Obwohl Apomorphin partiell durch COMT metabolisiert wird, haben klinische Studien keinen eindeutigen additiven Benefit der Kombination einer Apomorphin-Therapie mit den COMT-Hemmern Tolcapon bzw. Entacapon gezeigt^{39,40}. Eine COMT-Hemmung ist bei Apomorphin-Patient*innen daher nur bei gleichzeitig verabreichter oraler L-Dopa-Therapie sinnvoll.

Tiefe Hirnstimulation (THS)

Die Tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus (STN) ist eine etablierte Therapie bei der Parkinson-Krankheit, insbesondere bei motorischen und nicht-motorischen Fluktuationen. Sie ermöglicht eine signifikante postoperative Reduktion der dopaminergen Medikation und verringert durch die kontinuierliche Stimulation das Auftreten von OFF-Phasen.

Trotz dieser Vorteile gibt es bislang nur begrenzte Evidenz zur optimalen Anpassung der Medikation nach STN-Stimulation. Die therapeutischen Veränderungen erfolgen individuell und schrittweise. In der Regel wird zunächst eine Reduktion oder ein Absetzen von Dopaminagonisten angestrebt – insbesondere bei Vorliegen von therapiebedingten Nebenwirkungen wie Impulskontrollstörungen.

Bei ausreichender klinischer Besserung durch die Stimulation kann in Einzelfällen auch die dopaminerge Medikation, einschließlich einer COMT-Hemmung, vollständig abgesetzt werden. Dennoch kann es im weiteren Krankheitsverlauf erneut zu Wirkfluktuationen oder Wearing off-Phänomenen kommen. In solchen Fällen kann neben der Anpassung der Stimulationsparameter eine erneute Gabe eines COMT-Hemmers gemeinsam mit L-Dopa – analog zur Therapie bei Patient*innen ohne THS – eine sinnvolle Ergänzung darstellen.

3.6 – Praktisches zur Einstellung auf Opicapon

Opicapon ist indiziert in der Behandlung des Morbus Parkinson mit Fluktuationen. Patient*innen, die trotz höherer Einnahmefrequenz von L-Dopa unter Fluktuationen leiden, profitieren von einer Einstellung auf Opicapon. Der Einsatz kann aber auch bereits bei Betroffenen, die unter Therapie mit 3 L-Dopa-Tagesdosen Wearing off-Fluktuationen entwickeln, sinnvoll sein. Ebenfalls sinnvoll kann der Einsatz von Opicapon bei Patient*innen unter kontinuierlicher L-Dopa-Pumpentherapie sein, um den L-Dopa-Bedarf zu senken. Die Standarddosis von Opicapon beträgt 50 mg täglich als Einmalgabe, zum Beispiel vor dem Zubettgehen. Ein Wechsel von einer Vorbehandlung mit anderen COMT-Hemmern auf Opicapon kann wenige Stunden nach der letzten Entacapon- bzw. Tolcapon-Dosis, also ohne ‚washout‘-Phase erfolgen, da die COMT-Hemmung unter diesen Substanzen deutlich weniger als 24 Stunden anhält.

Opicapon führt zu einer lang anhaltenden (>24h) Hemmung der peripheren COMT-Aktivität und damit des L-Dopa-Abbaus. Die effektive L-Dopa-Äquivalenzdosis bei COMT-Hemmer-naiven Patient*innen steigt im Mittel auf das 1,3- bis 1,5-fache an. Die meisten Nebenwirkungen von Opicapon (insbesondere Dyskinesien) treten in den ersten Tagen bzw. 1-2 Wochen nach Therapieeinstellung auf und sind durch die Erhöhung der L-Dopa-Verfügbarkeit erklärbar. Die Betroffenen und Betreuungspersonen sollten vor Umstellung auf Opicapon über das mögliche Auftreten dieser Nebenwirkungen aufgeklärt werden. Sehr zu empfehlen ist es, Betroffenen

im Fall von Nebenwirkungen die Möglichkeit zu einer telefonischen Kontaktaufnahme oder zu einer kurzfristigen klinischen Kontrolle anzubieten.

Bei Patient*innen, die bereits vor der Kombination mit Opicapon unter relevanten Dyskinesien leiden, sollte die tägliche L-Dopa-Dosis parallel mit der Einstellung reduziert werden. Auch in diesem Fall ist die Möglichkeit einer kurzfristigen Kontaktaufnahme mit dem Behandler/der Behandlerin entscheidend. Bei Auftreten störender Dyskinesien und anderer dopaminerger Nebenwirkungen nach erfolgter Opicapon-Einstellung kann eine L-Dopa-Dosisreduktion rasch zu einer Besserung der Nebenwirkungen führen. Die Reduktion der L-Dopa-Dosis und nicht das Absetzen von Opicapon ist in diesem Fall meist die richtige Strategie. Bei Patient*innen mit Fluktuationen, die vor Einstellung auf Opicapon deutlich untertherapiert erscheinen oder die unter einer niedrigen L-Dopa-Tagesdosis stehen, wird man bei Einstellung auf Opicapon von einer Reduktion der L-Dopa-Dosis hingegen absehen.

Bei besonders vulnerablen Personen (z.B. bei kognitiver Einschränkung oder psychotischen Symptomen in der Vorgeschichte) ist an eine Einstellung auf Opicapon unter stationären Bedingungen zu denken. In bestimmten klinischen Situationen (z.B. bei Tagesmüdigkeit) kann eine Reduktion einer begleitenden Dopaminagonisten-Therapie sinnvoll sein. Impulskontrollstörungen erfordern eine Reduktion oder ein Absetzen von Dopaminagonisten. Bei Auftreten von Halluzinationen oder eines Wahns muss die gesamte

Parkinson-Medikation reevaluiert werden.

Die Therapieabbruchrate aufgrund von Opicapon-Nebenwirkungen lag in randomisierten klinischen Studien bei durchschnittlich 9,3%, in offenen Langzeitstudien bei 8,4%⁴¹. Dies steht im Einklang mit der guten Verträglichkeit von Opicapon im klinischen Alltag.

3.7 – Einsatz von Opicapon in besonderen klinischen Situationen

Fallbeispiel Opicapon bei frühen Wirkfluktuationen

Bei einem Patienten wurde 2022 im Alter von 65 Jahren eine Parkinson-Krankheit diagnostiziert. Die Erstmanifestation der Erkrankung war ein Ruhetremor der linken unteren Extremität. Die initiale Behandlung erfolgte mit dem Dopaminagonisten Ropinirol in einer Dosierung von bis zu 4 mg pro Tag. Diese Therapie wurde jedoch nach wenigen Wochen aufgrund von Impulskontrollstörungen (Hypersexualität und Kaufrausch) und ausgeprägter Tagesmüdigkeit mit Einschlafattacken abgesetzt. Zudem blieb eine spürbare Verbesserung der Motorik unter dieser Medikation aus. Anschließend erfolgte eine Umstellung auf eine Kombinationstherapie mit Rasagilin (1 mg morgens) und L-Dopa/Benserazid (100/25 mg, dreimal täglich um 7:00,

13:00 und 19:00 Uhr). Darunter zeigte sich eine gute Kontrolle der Parkinsonsymptomatik mit subjektiv kaum noch spürbaren Symptomen.

Zwei Jahre nach Diagnosestellung stellte sich der Patient wegen seit wenigen Wochen progredienter schmerzhafter Verkrampfungen des linken Fußes, charakterisiert durch eine Inversion des Fußes und eine Krallenstellung der Zehen an der Akutambulanz vor. Begleitet wurde diese OFF-assoziierte Dystonie von innerer Unruhe und Angstgefühlen. Diese Symptome traten insbesondere vor der Einnahme der nächsten L-Dopa/Benserazid Dosis und unter körperlicher Belastung auf. Am stärksten ausgeprägt war die OFF-assoziierte Dystonie in den frü-

hen Morgenstunden. Zur Optimierung der OFF-assoziierte Dystonie und der nicht-motorischen Fluktuationen wurde die Parkinson-Therapie um die zusätzliche Gabe des COMT-Hemmers Opicapon abends erweitert. Unter dieser Therapieanpassung zeigte sich eine vollständige Remission der zuvor bestehenden OFF-Dystonie. Auch die nicht-motorischen Fluktuationen mit innerer Unruhe und Angstgefühlen sistierten. Der Einsatz von Opicapon stellte in diesem Fall eine wirksame Option dar, um die ON-Zeit so weit zu verlängern, dass die Wirkfluktuationen mit der begleitenden OFF-assoziierten Dystonie vollständig sistierten, ohne die Grundmedikation von L-Dopa/Benserazid in ihrer Dosis erhöhen zu müssen.

Fallbeispiel Opicapon bei motorischen Fluktuationen und mikroskopischer Colitis

Bei einer Patientin wurde 2020 im Alter von 62 Jahren eine Parkinson-Krankheit diagnostiziert. Bereits zwei Jahre zuvor war eine Feinmotorikstörung der rechten Hand aufgefallen. Zunächst erfolgte eine Einstellung auf Pramipexol bis 1,05 mg retard einmal täglich. Aufgrund unzureichender motorischer Kontrolle und Unverträglichkeit bei Dosiserhöhung (Übelkeit, Schwindel) wurde zusätzlich L-Dopa/Benserazid (50/12,5 mg 3x1, später 100/25 mg 4x1) verordnet. Damit ließ sich die Motorik eine Zeit lang gut kontrollieren, jedoch entwickelte sich eine the-

rapieresistente, wässrige, nicht blutige Diarrhoe.

Beim Erstkontakt in unserer Klinik 2023 berichtete die Patientin unter L-Dopa/Benserazid 100/25 mg 4x1 und Pramipexol 1,05 mg retard über Fluktuationen mit Wearing off-OFF nach jeder Dosis sowie über ein morgendliches OFF von etwa einer Stunde. Die Diarrhoe bestand seit 2020 trotz mehrfacher gastroenterologischen Abklärungen, einschließlich dreier unauffälliger Koloskopien. Aufgrund des Verdachts auf eine medikamentenindu-

zierte, mikroskopische Kolitis (vermutlich L-Dopa/DDCI-assoziiert) erfolgte eine erneute Koloskopie mit gezielten Biopsien. Die Diagnose wurde histologisch bestätigt.

Die Umstellung auf L-Dopa/Carbidopa 100/25 mg 4x1 sowie eine Add-on-Therapie mit Opicapon 50 mg abends führten innerhalb von zwei Wochen zum Sistieren der Diarrhoe sowie zu einer guten motorischen Kontrolle im Tagesverlauf. Es kam auch in den darauffolgenden zwei Jahren nicht zum Wiederauftreten einer Diarrhoe.

Der Fall unterstreicht die Bedeutung, bei persistierenden nicht blutigen Durchfällen unter Levodopa/DDCI auch an eine mikroskopische Kolitis als potenzielle Nebenwirkung zu denken. Eine gezielte Biopsie kann trotz unauffälliger Endoskopie zur Diagnose

führen; die Umstellung auf ein alternatives L-Dopa/DDCI-Präparat kann therapeutisch wirksam sein. Opicapon stellte in diesem Fall eine gut wirksame ON-Zeit-verlängernde Therapie dar.

Fallbeispiel Opicapon bei intrajejunaler L-Dopa-Therapie

Ein Parkinson-Patient wurde nach 18-jährigem Verlauf 2020 auf eine Pumpentherapie mit L-Dopa/Carbidopa intestinale Gel eingestellt. Unter einer stündlichen Flussrate von 5,2 ml über 24h erschienen die motorischen Fluktuationen lange gut kontrolliert. Im September 2024 trat ein Verschlus-sileus auf, der eine Darmteilresektion und eine Colostomie erforderlich machte. Bei Übernahme an die neurologische Station 10 Tage postoperativ fiel auf, dass die Jejunalsonde offensichtlich abgegangen war und der Pumpenschlauch direkt mit dem Magenschenkel der PEG konnektiert war. Trotzdem erschienen die Fluktuationen unter einer eingestellten Flussrate von 5,4 ml (108 mg L-Dopa)/h gut kontrolliert. Aufgrund anhaltender milder bis mäßiger Dyskinesien und der hohen L-Dopa-Gesamtdosis, die eine Therapie mit 2 L-Dopa-Gel-Kartuschen täglich erforderte, wurde die Nachtdosis versuchsweise auf 4,2 ml/h reduziert.

Dies führte zu keiner Änderung. Nach einer weiteren Reduktion der Flussrate nachts auf 3,8 ml/h berichtete der Patient über einen störenden Tremor in nächtlichen Wachphasen. Der Versuch einer Kombination mit 50 mg Opicapon unter Reduktion der stündlichen Fluss-

rate auf 3,8 ml über 24h führte zu lebhaften generalisierten Dyskinesien und einer latenten Psychose. Unter sukzessiver Reduktion der Flussrate auf 2,0 ml/h bot der Patient nach einer Woche noch immer mäßige Dyskinesien. Eine weitere schrittweise Reduktion auf 1,6 ml (32 mg L-Dopa)/h zwei Wochen nach Übernahme führte schließlich zu einer guten Kontrolle der motorischen Komplikationen. Nach stabilem Verlauf über eine weitere Woche konnte der Patient ohne nennenswerte Fluktuationen mit intermittierenden milden Dyskinesien in das Pflegeheim zurückverlegt werden.

Die Kombination mit Opicapon erlaubte in diesem Fall eine Reduktion der L-Dopa-Dosis um über 50%. Auch bei leichteren Reduktionen der L-Dopa-Dosis kann Patient*innen unter intestinaler oder subkutaner L-Dopa-Pumpentherapie durch die Kombination mit Opicapon ein Wechsel der L-Dopa-Kartusche während des Tages häufig erspart werden, eine Strategie, die auch pharmakoökonomisch Sinn macht. Im Fall der subkutanen L-Dopa-Therapie kann damit möglicherweise auch das Risiko von Hautnebenwirkungen reduziert werden.

Fazit

Der erfolgreiche Einsatz von Opicapon in diesen drei Fallbeispielen aus der klinischen Praxis unterstreicht den Stellenwert moderner COMT-Hemmer-Therapie mit Opicapon in der individualisierten Parkinson-Behandlung. Alle drei Fallbeispiele verdeutlichen wie der Einsatz von Opicapon sowohl bei Wirkfluktuationen früh im Krankheitsverlauf als auch in fortgeschrittenen Stadien eine wirksame ON-Zeit-verlängernde Option darstellt.

4. Neue Daten zum Einsatz von Opicapon bei Patient*innen ohne motor. Fluktuationen

Die Wirksamkeit einer COMT-Hemmung auf Parkinsonsymptome bereits vor dem Auftreten motorischer Komplikationen war bereits mit anderen COMT-Hemmern untersucht worden: Tolcapon hatte die Motorik signifikant verbessert ⁴². Allerdings ist die Substanz aufgrund strenger Auflagen aufgrund von Lebertoxizität in Österreich und vielen anderen Ländern nicht mehr in Gebrauch. Entacapon war in einer ähnlichen Population untersucht worden, wobei die errechnete Anzahl an Studienteilnehmer*innen nicht ganz erreicht wurde. Der primäre Endpunkt war der kombinierte Wert von UPDRS Teil 2 und 3; dieser wurde knapp erreicht mit einer Differenz von 1,7 Punkten (SD, 0.84); P=0,045), nicht aber für den sekundären Endpunkt Motorik allein (UPDRS III), sodass der systematische Review der International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) Entacapon hinsichtlich einer Besserung der Motorik bei motorisch stabilen Patient*innen als nicht wirksam klassifizierte ⁴³.

COMT-Hemmung bei nicht-fluktuierenden Patient*innen wurde nun auch mit Opicapon untersucht, und die Daten wurden vor Kurzem voll publiziert ⁴⁴:

Die EPSILON-Studie (NCT04978597) war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, die Opicapon als Zusatz zu einer bestehenden Levodopa-Therapie bei Parkinson-Betroffenen ohne motorische Fluktuationen untersuchte. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der motorischen Funktion nach 24 Wochen, gemessen mittels MDS-UP-

DRS-III. Änderungen der L-Dopa-Dosis waren während der Studie nicht erlaubt (außer wenn aus Sicherheitsgründen erforderlich).

Es wurden 355 Patient*innen randomisiert: 177 auf Opicapon 50 mg und 178 auf Placebo; 322 (91%) beendeten die doppelblinde Studienphase. Die mittlere Änderung gegenüber Baseline nach 24 Wochen war -6,5 [95% Konfidenzintervall -7,9, -5,2] im Opicapon-Arm im Vergleich zu -4,3 [-5,7, 3,0] im Placebo-Arm. Dies bedeutete einen signifikanten Unterschied zugunsten von Opicapon von -2,2 [-3,9, -0,5; p = 0,010]. Dieser Effekt spiegelte sich in mehreren der sekundären Endpunkte wider. Der patientenbasierte Parameter Patient Impression of Change zeigte einen signifikant höheren Anteil an Opicapon - als Placebo-behandelten Patient*innen, die eine Besserung angaben (58% vs. 46%; p=0,026). Ein signifikant besseres Ergebnis unter Opicapon zeigte sich auch in der Parkinson Disease Sleep Scale, nicht jedoch im MDS-UPDRS I, II, PDQ-39, der die Lebensqualität erfasst, oder in der Non Motor Symptoms Scale ³².

Während der Studiendauer zeigte sich kein Unterschied im Anteil der Patient*innen, die motorische Komplikationen entwickelten, definiert als >0 Punkte im MDS-UPDRS Teil IV: Dies trat bei 5.5% unter Opicapon vs. 9.8% unter Placebo ein. Die Sicherheits- und Verträglichkeitsergebnisse waren günstig: Die Inzidenz an Nebenwirkungen, bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation als möglich betrachtet wurde, war in beiden Studienarmen vergleichbar, mit 10% unter Opicapon

und 4% unter Placebo, ohne Hinweise auf unerwartete Ereignisse.

Die EPSILON-Studie zeigt somit, dass Opicapon eine signifikante, wenn auch mäßiggradige, motorische Besserung bei Parkinson-Patient*innen ohne motorische Fluktuationen bewirken kann, ohne über die Dauer von 6 Monaten das Risiko für motorische Komplikationen zu erhöhen.

Eine offene, 52-wöchige Extensionsphase wurde vor Kurzem präsentiert (Ferreira JJ et al., Abstract, AAN Congress, San Diego, USA, April 5-9,2025): Bei den 307 Patient*innen aus der doppelblinden Studie, die teilnahmen, blieb - bei günstigen Verträglichkeitsdaten - ein numerischer Unterschied zugunsten von Opicapon bestehen: Die Motorik, gemessen anhand des MDS-UPDRS III, war bei Patient*innen, die primär auf Opicapon randomisiert worden waren, um 1,3 Punkte (95%CI -3,3; -0,7) besser als bei den ursprünglichen Placebo-Patient*innen, ohne signifikante Unterschiede bei Fluktuationen oder Dyskinesien.

EPSILON war nicht gepowert, um ein eventuelles Hinauszögern motorischer Komplikationen durch frühe Zugabe von Opicapon - und damit vermutlich gleichmäßigere L-Dopa-Plasmaspiegel - nachzuweisen. Eine solche Studie wäre von großem Interesse, würde aber eine hohe Teilnehmerzahl und lange Untersuchungsdauer erforderlich machen und wurde mit Opicapon bisher nicht durchgeführt. Der Einsatz von Opicapon bei nicht-fluktuierenden Patient*innen liegt derzeit nicht innerhalb des Zulassungsbereichs von Opicapon.

5. Konklusion

Die pharmakologische COMT-Hemmung führt zu einer deutlichen Verlängerung der Eliminations-Halbwertszeit und Zunahme der Bioverfügbarkeit von L-Dopa. Die klinische Wirksamkeit der Zusatztherapie mit den Enzym-Hemmern Tolcapon, Entacapon und Opicapon bei mit L-Dopa behandelten Parkinson-Patient*innen mit Wirkungsfluktuationen ist in jeweils qualitativ hochwertigen doppelblinden Placebo-kontrollierten Studien nachgewiesen worden.

Die mit diesem Ansatz erreichbare Reduktion der täglichen OFF-Zeit im Vergleich zu Placebo lag in Studien mit Tolcapon bei 1,6 h, mit Entacapon bei 0,6 h und bei Opicapon bei 1,0 h ¹⁶. Nach Tolcapon, das wegen seiner Lebertoxizität ein nur noch selten verwendetes Zweitlinien-Medikament geworden ist, ist Opicapon somit der zweitwirksamste COMT-Hemmer. Opicapon ist frei von Hepatotoxizität und Diarrhoe-Induktion und die Möglichkeit zur einmal täglichen Gabe bietet Vorteile in der Einfachheit der klinischen Anwendung und Patient*innen-Adhärenz.

Während in den zur Zulassung führenden Studien von COMT-Hemmern überwiegend Patient*innen mit mehr als 3-jähriger Fluktuations-Anamnese und 4 oder mehr Dosen von L-Dopa eingeschlossen wurden, belegen rezente Studien mit Opicapon seine Wirksamkeit auch bei Betroffenen mit einer Anamnesedauer von unter 2 Jahren. Bemerkenswert war dabei der Befund einer Überlegenheit der Addition von 50 mg Opicapon im Vergleich mit einer Erhöhung der L-Dopa Tagesdosis um 100 mg in der ADOPTION-Studie, was den Einsatz dieses COMT-Hemmers

auch bei fluktuierenden Patient*innen mit nur 3 Tagesdosen von L-Dopa sinnvoll erscheinen lässt.

Wie schon vor Jahren mit den COMT-Hemmern Tolcapon und Entacapon ist vor kurzem auch eine Zusatztherapie mit Opicapon bei L-Dopa behandelten Patient*innen ohne Wirkungsfluktuationen wissenschaftlich untersucht worden. Die Epsilon-Studie zeigte eine Verbesserung der motorischen Symptomkontrolle im Vergleich zu Placebo, ohne dass es zu einem erhöhten Dyskinesie-Risiko kam – letzteres auch nicht nach Fortsetzung der Therapie über insgesamt 15 Monate. Diese Ergebnisse sind interessant, aber ohne weitere Studiendaten über längere Zeiträume, die einen relevanten Langzeitvorteil dieser Strategie beweisen könnten, wird der klinische Einsatz von COMT-Hemmern auf Patient*innen mit bereits bestehenden Wirkungsfluktuationen beschränkt bleiben.

L-Dopa assoziierte Wirkungs-Fluktuationen sind regelmäßig auch von Auftreten bzw. Verschlechterung zahlreicher nicht-motorischer Symptome in den OFF-Phasen gekennzeichnet, so dass bei Reduktion der täglichen OFF-Zeit auch eine Reduktion solcher Symptome zu erwarten ist. Tatsächlich zeigen Studien mit Opicapon Verbesserungen von Schlafqualität, Durchschlafdauer, Fatigue, Stimmung, Angst und Antrieb. Die mit COMT-Hemmern wie Opicapon erreichte Erhöhung der effektiven L-Dopa Exposition ist mit dem Risiko einer Zunahme dopaminerger Nebenwirkungen wie Dyskinesien oder auch Verwirrtheit und Halluzinose verbunden. Häufig sind solche unerwünschten Effekte durch Dosis-Reduktion

von L-Dopa oder einer bestehenden Polypharmazie mit Parkinson-Mitteln zu beherrschen. Sie können aber auch zum Therapie-Abbruch zwingen. Bei Risiko-Patient*innen ist bei Beginn einer Opicapon-Therapie eine vorbeugende L-Dopa Abdosierung zu erwägen, um derartige Komplikationen zu vermeiden.

Insgesamt ist der klinische Nutzen einer Zusatztherapie mit Opicapon bei Patient*innen mit Wirkungsfluktuationen von einer robusten Evidenzbasis aus klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen untermauert und betrifft bereits frühe Stadien der Entwicklung dieser motorischen Komplikationen. Der frühzeitige Einsatz einer COMT-Hemmung ist daher sinnvoll, ebenso wie die Kombinationstherapie mit weiteren OFF-Zeit-reduzierenden Pharmaka wie MAO-B Hemmern, Dopamin-Agonisten oder Amantadin.

Referenzen

1. Nutt JG, Fellman JH. Pharmacokinetics of levodopa. *Clin Neuropharmacol.* 1984;7(1):35-49.
2. Hardie RJ, Malcolm SL, Lees AJ, Stern GM, Allen JG. The pharmacokinetics of intravenous and oral levodopa in patients with Parkinson's disease who exhibit on-off fluctuations. *Br J Clin Pharmacol.* 1986;22(4):429-36.
3. Nutt JG, Woodward WR, Anderson JL. The effect of carbidopa on the pharmacokinetics of intravenously administered levodopa: the mechanism of action in the treatment of parkinsonism. *Ann Neurol.* 1985;18(5):537-43.
4. Axelrod J, Tomchick R. Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols. *J Biol Chem.* 1958;233(3):702-5.
5. Jorga KM. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of tolcapone: a review of early studies in volunteers. *Neurology.* 1998;50(5 Suppl 5):S31-8.
6. Nutt JG, Woodward WR, Beckner RM, Stone CK, Berggren K, Carter JH, et al. Effect of peripheral catechol-O-methyltransferase inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients. *Neurology.* 1994;44(5):913-9.
7. Ferreira JJ, Poewe W, Rascol O, Stocchi F, Antonini A, Moreira J, et al. Effect of Opicapone on Levodopa Pharmacokinetics in Patients with Fluctuating Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2022;37(11):2272-83.
8. LeWitt P, Liang GS, Olanow CW, Kieburtz KD, Jimenez R, Olson K, et al. Opicapone Pharmacokinetics and Effects on Catechol-O-Methyltransferase Activity and Levodopa Pharmacokinetics in Patients With Parkinson Disease Receiving Carbidopa/Levodopa. *Clin Neuropharmacol.* 2023;46(2):43-50.
9. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17013.
10. Hauser RA, Deckers F, Leher P. Parkinson's disease home diary: further validation and implications for clinical trials. *Mov Disord.* 2004;19(12):1409-13.
11. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord.* 2007;22(13):1901-11.
12. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008;23(15):2129-70.
13. Stacy M, Hauser R, Oertel W, Schapira A, Sethi K, Stocchi F, et al. End-of-dose wearing off in Parkinson disease: a 9-question survey assessment. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29(6):312-21.
14. Lipsmeier F, Taylor KI, Kilchenmann T, Wolf D, Scotland A, Schjodt-Eriksen J, et al. Evaluation of smartphone-based testing to generate exploratory outcome measures in a phase 1 Parkinson's disease clinical trial. *Mov Disord.* 2018;33(8):1287-97.
15. Patel S, Chen BR, Buckley T, Rednic R, McClure D, Tarsy D, et al. Home monitoring of patients with Parkinson's disease via wearable technology and a web-based application. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010;2010:4411-4.
16. Fabbri M, Barbosa R, Rascol O. Off-time Treatment Options for Parkinson's Disease. *Neurol Ther.* 2023;12(2):391-424.
17. Fabbri M, Ferreira JJ, Rascol O. COMT Inhibitors in the Management of Parkinson's Disease. *CNS Drugs.* 2022;36(3):261-82.

18. 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.
19. Muller T. Catechol-O-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs.* 2015;75(2):157-74.
20. Rocha JF, Almeida L, Falcao A, Palma PN, Loureiro AI, Pinto R, et al. Opicapone: a short lived and very long acting novel catechol-O-methyltransferase inhibitor following multiple dose administration in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(5):763-75.
21. de Bie RMA, Katzenschlager R, Swinnen B, Peball M, Lim SY, Mestre TA, et al. Update on Treatments for Parkinson's Disease Motor Fluctuations - An International Parkinson and Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review. *Mov Disord.* 2025.
22. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P, et al. 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;15(2):154-65.
23. Fabbri M, Ferreira JJ, Lees A, Stocchi F, Poewe W, Tolosa E, et al. Opicapone for the treatment of Parkinson's disease: A review of a new licensed medicine. *Mov Disord.* 2018;33(10):1528-39.
24. Hoglinger G, German Parkinson's Guidelines C, Trenkwalder C. Diagnosis and treatment of Parkinson's disease (guideline of the German Society for Neurology). *Neurol Res Pract.* 2024;6(1):30.
25. Ferreira JJ, Lee JY, Ma HI, Jeon B, Poewe W, Antonini A, et al. Opicapone for the treatment of early wearing-off in levodopa-treated Parkinson's disease: pooled analysis of patient level data from two randomized open-label studies. *J Neurol.* 2024;271(10):6729-38.
26. Ferreira JJ, Poewe W, Rocha JF, Rascol O. Opicapone to Treat Early Wearing-off in Parkinson's Disease Patients: The European Experience. *Mov Disord Clin Pract.* 2025;12(5):713-4.
27. Chapuis S, Ouchchane L, Metz O, Gerbaud L, Durif F. Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. *Mov Disord.* 2005;20(2):224-30.
28. Ebersbach G, Hahn K, Lorrain M, Storch A. Tolcapone improves sleep in patients with advanced Parkinson's disease (PD). *Arch Gerontol Geriatr.* 2010;51(3):e125-8.
29. Stocchi F, Poewe W, Rascol O, Antonini A, Rocha JF. Early morning dystonia in Parkinson's patients receiving opicapone versus entacapone: a post-hoc analysis of BIPARK-1 (Abstract). *International Congress on Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2022.* Madrid, Spain. Wiley.
30. Hauser RA, Videnovic A, Soares-da-Silva P, Liang GS, Olson K, Jen E, et al. OFF-times before, during, and after nighttime sleep periods in Parkinson's disease patients with motor fluctuations and the effects of opicapone: A post hoc analysis of diary data from BIPARK-1 and -2. *Parkinsonism Relat Disord.* 2024;123:106971.
31. Leta V, van Wamelen DJ, Aureli F, Metta V, Trivedi D, Cortelli P, et al. The real-life effect of catechol-O-methyltransferase inhibition on non-motor symptoms in levodopa-treated Parkinson's disease: opicapone versus entacapone. *J Neural Transm (Vienna).* 2023;130(7):925-30.
32. Ferreira JJ, Gago MF, Costa R, Fonseca MM, Almeida J, Rocha JF, et al. Opicapone for Parkinson's disease-related sleep disturbances: The OASIS clinical trial. *J Parkinsons Dis.* 2025;15(1):87-96.
33. Reichmann H, Lees A, Rocha JF, Magalhaes D, Soares-da-Silva P, investigators O. Effectiveness and safety of opicapone in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: the OPTIPARK open-label study. *Transl Neurodegener.* 2020;9(1):9.

34. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2008;15 Suppl 1:14-20.
35. Rukavina K, Batzu L, Boogers A, Abundes-Corona A, Bruno V, Chaudhuri KR. Non-motor complications in late stage Parkinson's disease: recognition, management and unmet needs. *Expert Rev Neurother.* 2021;21(3):335-52.
36. Berg D, Borghammer P, Fereshtehnejad SM, Heinzel S, Horsager J, Schaeffer E, et al. Prodromal Parkinson disease subtypes - key to understanding heterogeneity. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(6):349-61.
37. Martinez-Fernandez R, Schmitt E, Martinez-Martin P, Krack P. The hidden sister of motor fluctuations in Parkinson's disease: A review on nonmotor fluctuations. *Mov Disord.* 2016;31(8):1080-93.
38. Santos Garcia D, Fernandez Pajarin G, Oropeza-Ruiz JM, Escamilla Sevilla F, Rahim Lopez RRA, Munoz Enriquez JG. Opicapone Improves Global Non-Motor Symptoms Burden in Parkinson's Disease: An Open-Label Prospective Study. *Brain Sci.* 2022;12(3).
39. Ondo WG, Hunter C, Vuong KD, Jankovic J. The pharmacokinetic and clinical effects of tolcapone on a single dose of sublingual apomorphine in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2000;6(4):237-40.
40. Zijlmans JC, Debilly B, Rascol O, Lees AJ, Durif F. Safety of entacapone and apomorphine coadministration in levodopa-treated Parkinson's disease patients: pharmacokinetic and pharmacodynamic results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Mov Disord.* 2004;19(9):1006-11.
41. Xie L, Qi X, Wang X, He B, Wang Y, Zhang W, et al. Adverse event profiles of adjuvant treatment with opicapone in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:1042992.
42. Waters CH, Kurth M, Bailey P, Shulman LM, LeWitt P, Dorflinger E, et al. Tolcapone in stable Parkinson's disease: efficacy and safety of long-term treatment. The Tolcapone Stable Study Group. *Neurology.* 1997;49(3):665-71.
43. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26 Suppl 3:S2-41.
44. Ferreira JJ, Rascol O, Stocchi F, Antonini A, Moreira J, Castilla-Fernandez G, et al. Opicapone as adjunct to levodopa in treated Parkinson's disease without motor complications: A randomized clinical trial. *Eur J Neurol.* 2025;32(1):e16420.

Medieninhaber & Herausgeber:

Österreichische Parkinson - Gesellschaft
Priv.-Doz. Dr. Regina Katzenschlager
Hermannsgasse 18/1, 1070 Wien, Austria
www.parkinson.at

EditorInnen:

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

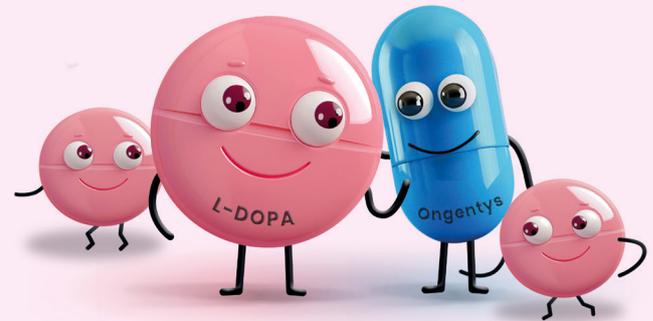
Gestaltung & Druck:

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

Beste Freunde von Anfang an!

Bial
Keeping
life in mind

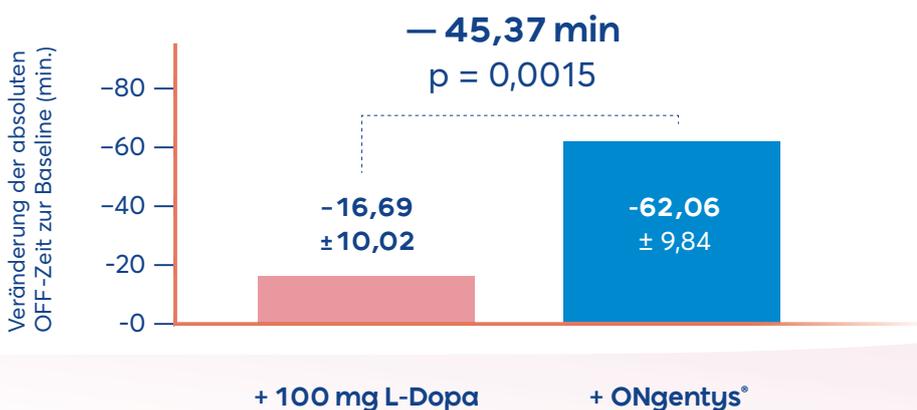


L-Dopa & Ongentys® – das wirksame DUO für IHRE Parkinson-Patienten mit motorischen Fluktationen.

Statt Erhöhung der L-Dopa-Gabe
frühzeitiger Einsatz von Ongentys®.

Signifikante Verringerung der OFF-Zeit durch die Optimierung mit Ongentys®¹

GRÜNE
BOX



ON/SEP25/AT/001

Quellen: 1. Rocha Lee, J.-Y., Ma, H.-i., Ferreira, J.J., et al., Opicapone to Treat Early Wearing-off in Parkinson's Disease Patients: The Korean ADOPTION Trial, Mov Disord Clin Pract. <https://doi.org/10.1002/mdc3.14030>. Referenzen sind auf Anfrage erhältlich.

Ongentys® 50 mg Hartkapseln. Wirkstoff: Opicapone. Sonst. Bestandteile: **Wirkstoff:** Opicapone. Sonst. Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), vorverkleisterte Maisstärke, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Gelatine, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132), Erythrosin (E 127), Titandioxid (E 171), Schellack, Propylenglycol, Ammoniak-Lösung, Simecton. **Anwendungsgebiet:** Zusatztherapie zu Levodopa/ DOPA-Decarboxylase-Hemmern (DDCI) bei erw. Parkinson-Patienten mit motor. „End-of-dose“-Fluktuationen, bei denen unter diesen Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann. **Anwendung:** Opicapone (50mg) wird als L-Dopa Zusatztherapie einmal täglich, abends, mit mindestens einer Stunde Abstand zur L-Dopa-Einnahme gegeben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen d. Wirkstoff od. gegen einen sonst. Bestandteil. Phäochromozytom, Paragangliom od. andere Katecholamin-sezierende Neubildungen. Malignes neurolept. Syndrom und/oder atraumatischer Rhabdomyolyse in der Anamnese. Gleichzeitige Anwendung mit MAO-A- oder MAO-B-Hemmern (z. B. Phenelzin, Tranylcypromin, Moclobemid) mit Ausnahme der bei M. Parkinson angewendeten. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Dyskinesie. Häufig: abnorme Träume, Halluzination, opt. Halluzination, Schlaflosigkeit, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Somnolenz, orthostat. Hypotonie, Obstipation, Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen, Muskelspasmen, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht. Gelegentlich: verminderter Appetit, Hypertriglyceridämie, Angst, Depression, akust. Halluzination, Verwirrheitszustand, Albtraum, Schlafstörung, Dysgeusie, Hyperkinesie, Synkope, trockenes Auge, Ohrkongestion, Palpitationen, Hypertonie, Hypotonie, Dyspnoe, aufgetriebener Bauch, Bauchschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Dyspepsie, Muskelzuckungen, muskuloskeletale Steifigkeit, Myalgie, Schmerz in einer Extremität, Chromurie, Nykturie, vermindertes Körpergewicht. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Weitere Hinweise s. Fachinformation. **Verschreibungspflichtig.** Stand: Juni 2025. Pharmazeutischer Unternehmer: Bial - Portela & Cº, S.A., À Av. da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado, Portugal. Deutscher Repräsentant: BIAL Deutschland GmbH, Kurhessenstraße 13, 64546 Mörfelden-Walldorf. www.bial.com