Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung

Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Neue Entwicklungen in der medikamentösen Therapie
6. Hiltruper Parkinsontag
16.05.2017

Dr. Michael Ohms

Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Das ideale Parkinson-Medikament

- Krankheitsmodifizierender Effekt
- Symptomatische Wirksamkeit
- Keine motorischen Komplikationen
- Langzeitnutzen
- Gute Verträglichkeit
- Lange Wirkdauer (t ½)
- Einfache Dosierung und Dosisfindung

Die wichtigsten Wirkstoffgruppen

- **L-DOPA:**
  Wird im Gehirn in Dopamin umgewandelt und
  ersetzt das fehlende Dopamin
- **Dopamin-Agonisten:**
  Ersetzen die Wirkung von Dopamin am Rezeptor der Nervenzelle
- **MAO-B-Hemmer:** Hemmen den Abbau von Dopamin
- **COMT-Hemmer:** Hemmen den Abbau von L-DOPA
- **NMDA-Antagonisten:** Hemmen die glutamatergen Überfunktionen
- **Anticholinergika:** Hemmen des Neurotransmitters Acetylcholin
- **Budipin:** Vielschichtiger Wirkmechanismus

Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung

Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Safinamid (Xadago®): Ein neues Parkinsonmedikament

Wirkweise, Einsatzbereich und erste Erfahrungen

Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung

Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Xadago®: Die wichtigsten Daten

- 2 Dosierungen: 50mg und 100mg
- Beginn der Therapie mit 50 mg einmal pro Tag (morgens)
- Nach Verträglichkeit und Notwendigkeit Erhöhung auf 100 mg einmal tgl. (zumeist nach ca. 14 Tagen)
- Einnahme mit Wasser, mit oder ohne Nahrung
- Berücksichtigung der Leberfunktion beim Einsatz von Xadago®
- Keine Ernährungseinschränkung

Safinamide
the unique option for dopaminergic and non dopaminergic treatment in PD

Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Xadago® - die wichtigsten Daten

Wann darf es nicht eingenommen werden?

- Behandlung mit MAO-B-Hemmern wie z. B. Rasagilin (Azilect®) oder Selegilin (z.B. Antiparkin®, Xilopar®)
- Behandlung mit Pethidin (Dolantin®)
- Netzhauterkrankungen
- Schwere Leberfunktionsstörung

Wobei können Probleme auftreten?

- Behandlung mit SSRI oder anderen Antidepressiva
- Einnahme des Hustenmittels Silomat®

Xadago®: Die wichtigsten Daten

Die Nebenwirkungen:

NW aller Parkinsonmedikamente und spezifische NW des Safinamids

Häufig treten folgende NW auf:

- Schlaflosigkeit
- Überbewegungen
- Schläfrigkeit
- Kopfschmerzen
- Linsentrübung
- Blutdruckschwankungen
- Übelkeit

Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Xadago®: Die wichtigsten Daten

Was ist das Neue an Safinamid?

- Dualer Wirkansatz:
  MAO-B-Hemmung und **Veränderung des Glutamatstoffwechsels** nur an überaktiven Neuronen
- Besserung der motorischen Symptome und Komplikationen über eine Beobachtungszeitraum von mind. 2 Jahren
- Keine neu auftretende Überbeweglichkeit (Dyskinesie)
- Sehr gute Verträglichkeit
- Einmalgabe
- Keine Änderung der Levodopa-Dosis

Safinamid-Effekte in den Studien

- 6-Monatsstudie: Zunahme der On-Zeit im Mittel von 9,5 h auf 11h bei 100mg
  und von 9,4h auf 10,9h bei 50mg
- Plazebo: Zunahme von 9,3h auf 10,3h
- Folgestudie über 18 Monate: konstante Verbesserungen auch über insgesamt 2 Jahre
- Rückgang der Dyskinesien vor allem unter 100mg
- Verbesserung des UPRDS

Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung

Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Xadago®: Die wichtigsten Daten

Wer ist „ein Xadago®-Patient“?

- Patienten mit mehr als 400 mg Levodopa pro Tag
- Patienten mit ersten motorischen Komplikationen wie Wearing-off, d.h. dem Wirkverlust des L-Dopa
- Patienten mit leichten Dyskinesien (Überbeweglichkeit)
- Patienten mit L-Dopa und einem MAO-B-Hemmer, die eine Dosissteigerung benötigen
- Pateinten mit vielen Medikamenten, die eine Dosissteigerung benötigen

Eigene Erfahrungen....

- Bisher selten eingesetzt
- Problem, dass Pat. zum Zeitpunkt der Aufdosierung das Krankenhaus schon wieder verlassen haben
- Durchschlagende Effekte nicht aufgetreten
- Bei Starthemmung und Unbeweglichkeit evtl. eine Option

Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Das ideale Parkinson-Medikament

- Krankheitsmodifizierender Effekt ?
- Symptomatische Wirksamkeit ?
- Keine motorischen Komplikationen ?
- Langzeitnutzen ?
- Gute Verträglichkeit ✓
- Lange Wirkdauer (t ½) ✓
- Einfache Dosierung und Dosisfindung ✓

Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Neuer COMT-Hemmer: Opicapon - Ongentys®

- Europaweite Phase-III-Studie an 600 Patienten mit motorischen Fluktuationen
- Nach 14 bis 15 Wochen Behandlung mit 50 mg Opicapon und L-Dopa/Carbidopa Reduzierung der OFF-Zeit um eine Stunde, damit signifikant besser als bei den mit Placebo behandelten Patienten

Neuer COMT-Hemmer: Opicapon - Ongentys®

- Einnahme einmal täglich abends 50mg
- Verbesserung der ON-Zeit
- Keine schweren Dyskinesien
- Gegenüber Entacapon sogar bessere Reduktion der OFF-Zeit
- Erhebliche oder schwere Nebenwirkungen in dieser Studie nicht berichtet
- Häufigste Nebenwirkungen: Dyskinesie (leicht ausgeprägt), Schlaflosigkeit und Obstipation

Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Das ideale Parkinson-Medikament

- Krankheitsmodifizierender Effekt ?
- Symptomatische Wirksamkeit ✓
- keine motorischen Komplikationen ?
- Langzeitnutzen ?
- Gute Verträglichkeit ✓
- Lange Wirkdauer (t ½) ✓
- Einfache Dosierung und Dosisfindung ✓

IPX066: Rytary®

- Neue Galenik von L-Dopa und Carbidopa seit Anfang 2015 verfügbar, in den USA als Rytary® auf dem Markt
- Zugelassen durch die EMA (European Medicines Agency) Ende November 2015
- Hartkapseln 95mg L-Dopa/23,75mg Carbidopa oder 145/36,25mg, 195/48,75mg und 245/61,25mg

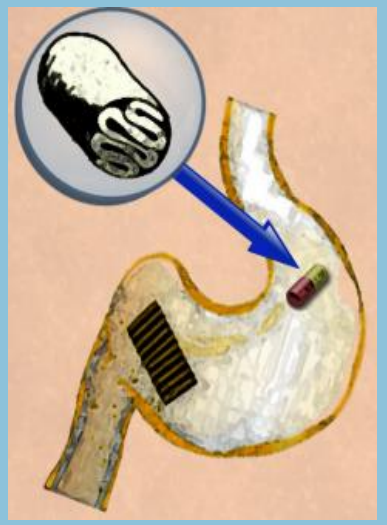
IPX066: Rytary®

- Empfehlung: Einnahme alle sechs Stunden einzunehmen, sodass viele Patienten in den Studien mit dreimal einer Kapsel à 145/36,25 mg zurechtkamen
- Vorteil: Rasches Anfluten und eine lang anhaltende Wirkung
- ON-Zeit unter IPX066 signifikant länger und UPDRS besser (über eine Stunde länger)
- Termin der Markteinführung noch nicht bekannt

Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Weitere neue L-Dopa-Formulierungen

- Accordion Pill™
  Herkömmliches L-Dopa kann nur in kleinem Bereich des Darmes absorbiert werden, was Fluktuationen begünstigt
- Neue Galenik kombiniert rasche und nach Auffalten des „Akkordeons“ lang anhaltende Aufnahme von L-Dopa
- In Studien Minderung der OFF-Zeit von 45 %, wenn von herkömmlichem L-Dopa auf die Accordion Pill™ umgestellt wird.
- L-Dopa-Plasmaspiegel unter Accordion Pill™ sehr schön geglättet



Adenosin-A2a-Antagonisten

- Mit Hemmung von Adenosin-A2a-Rezeptoren in Nc. Caudatus und Putamen Hemmung der indirekten Schleife mit Verminderung der Bradykinese bei Parkinson-Patienten
- In klinischer Prüfung Adenosin-A2a-Antagonist Tozadenant
- Besonders positive Ergebnisse fanden sich im 120- und 180-mg-Arm

Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Neue Amantadin-Formulierung

- Medikamentengabe einmal zur Nacht
- Studienlänge acht Wochen
- Reguläres Amantadin empfehlen wir in Deutschland nicht nach 16.00 Uhr zu geben, da es den Schlaf stören könnte.
- Typische Nebenwirkungen des regulären Amantadin: Ödeme, Livedo und QTC-Verlängerungen.
- In Studien Verbesserung der Motorik, das heißt der ON-Zeit, ohne beeinträchtigende Dyskinesien.
- Reduktion von Dyskinesien war unter 340 mg signifikant.
- Nebenwirkungen : Halluzinationen, Obstipation, Schwindel und Mundtrockenheit

Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung

Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Neue Therapieansätze bei der Parkinson-Erkrankung

Ursachenspezifische Therapien

- Identifizierung genetischer Ursachen/Einflüsse
- Erforschung von Proteinfunktionen und Stoffwechselkaskaden (z. B. mitochondrial, lysosomal, inflammatorisch)
- Neue Therapiekonzepte auf dem Weg
- Erste Studien hinsichtlich einer individualisierten Therapie entsprechend der zugrunde liegenden Pathophysiologie in einzelnen homogenen Untergruppen bereits angefangen worden, andere in naher Zukunft möglich.

Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Acetylcholinesterasehemmer (kognitive Enhancement-Therapie) bei Parkinson-Syndrom und Demenz bzw. Demenz vom Lewy-Körpertyp

- Rivastigmin sollte bei der Behandlung kognitiver Symptome von Patienten mit Parkinson's Disease Dementia (PDD) genutzt werden. **B (1++)**
- Donepezil kann bei der Behandlung kognitiver Symptome von Patienten mit PDD genutzt werden. Da-bei handelt es sich um einen „off-lable-use“. **0 (1++)**

Dr. Michael Ohms, ltd. Oberarzt der Klinik für Neurologie mit Klinischer Neurophysiologie
Herz-Jesu-Krankenhaus Münster-Hiltrup · Westfalenstraße 109 · 48165 Münster · Tel.: 02501-172505 · Fax: 02501-172515

Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung

Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Antipsychotische Therapien im Vergleich zu Placebo bzw. aktivem Komparator

- Clozapin soll zur Behandlung der Psychose bei Patienten mit IPS genutzt werden. **A (1++)**
- Quetiapin kann zur Behandlung der Psychose bei Patienten mit IPS genutzt werden. **Expertenkonsens**
- Olanzapin soll zur Behandlung der Psychose bei Patienten mit IPS nicht genutzt werden. **A (1++)**
- Bei Patienten mit IPS-Psychose und einer begleitenden Demenz stellen Cholinesterasehemmer eine Alternative dar. **Expertenkonsens**

Dr. Michael Ohms, ltd. Oberarzt der Klinik für Neurologie mit Klinischer Neurophysiologie
Herz-Jesu-Krankenhaus Münster-Hiltrup · Westfalenstraße 109 · 48165 Münster · Tel.: 02501-172505 · Fax: 02501-172515

Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Antidepressive Therapie im Vergleich zu Placebo bzw. aktivem Komparator

- Trizyklische Antidepressiva sollen zur Behandlung der Depression genutzt werden. **A (1++)**
- Antidepressiva neuerer Generation wie selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) und Venlafaxin sollten zur Behandlung der Depression genutzt werden. **B (1++)**
- Alternative Therapien wie Omega-3 Fettsäuren können zur Behandlung der Depression genutzt werden. **0 (1+)**
- Repetitive Transkranielle Magnetstimulation kann zur Behandlung der Depression genutzt werden. **0 (1+)**
- Psychotherapie sollte zur Behandlung der Depression bei Patienten mit IPS genutzt werden. **B (1++)**

Referent: Dr. Michael Ohms, ltd. Oberarzt der Klinik für Neurologie mit Klinischer Neurophysiologie
Herz-Jesu-Krankenhaus Münster-Hiltrup · Westfalenstraße 109 · 48165 Münster · Tel.: 02501-172505 · Fax: 02501-172515

Schlafstörungen: Diagnostik und Therapie

- Die nächtliche Akinese und frühmorgendliche Dystonie sollte mit transdermalem Rotigotin oder retardiertem Ropinirol behandelt werden. **(1+)**
- Die Therapie der Insomnie mit Durchschlafstörung sollte mit Zopiclon versucht werden. **B (1+)**

Fatigue und Anhedonie: Diagnostik und Therapie

- Methylphenidat oder Modafinil können zur symptombezogenen Behandlung des Fatigue-Syndroms bei IPS zum Einsatz nicht empfohlen werden. **Expertenkonsens**

Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung

Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dysphagie: Klinische Manifestationen, Diagnostik, Therapie

- IPS-Patienten mit Schluckstörungen sollten eine logopädische Schlucktherapie erhalten. **B (1+)**
- Zur frühzeitigen Diagnostik können standardisierte Fragebögen und regelmäßige klinische Schluckuntersuchungen eingesetzt. **Expertenkonsens**
- Zur Schweregradbestimmung inklusive dem zuverlässigen Nachweis stiller Aspirationen sowie zur detaillierten Störungsmusteranalyse können apparative Verfahren, wie die flexible endoskopische Evaluation des Schluckaktes (FEES) oder die Videofluoroskopie des Schluckens (VFSS) eingesetzt werden.
- Bei IPS-Patienten mit hypokinetischer Dysphagie kann eine Optimierung der dopaminergen Medikation eine Verbesserung bewirken. **Expertenkonsens**

Referent: Dr. Michael Ohms, Oberarzt der Klinik für Neurologie mit Klinischer Neurophysiologie
Herz-Jesu-Krankenhaus Münster-Hiltrup · Westfalenstraße 109 · 48165 Münster · Tel.: 02501-172505 · Fax: 02501-172515

Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Kommentar einer Patientin: „Lebensqualität als Therapieziel“

Es ist erfreulich, dass die Lebensqualität als Therapieziel für an Bedeutung gewinnt. Die Fähigkeit, Lebensqualität zu empfinden, ist kein Geschenk, sondern etwas, was immer wieder auf’s Neue erworben werden muss.
Voraussetzung dafür ist die Akzeptanz der Krankheit, vor allem in den Zeiten, in denen sie Beschwerden und Unannehmlichkeiten verursacht. Was es für den Patienten erschwert, ist die Tatsache, dass Parkinson eine öffentliche Krankheit ist. Im Laufe der Zeit kann einem jeder ansehen, dass man krank ist: Steifigkeit, Zittern, Freezing, starrer Gesichtsausdruck, usw. Das ist ein massiver Kontrollverlust und kann abhängig von der Situation als Demütigung oder als Scham empfunden werden. Als Betroffene kann ich nur sagen, dass es allerhöchste Zeit ist, Lebensqualität als Therapieziel zu etablieren.

Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung

Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Dr. Michael Ohms, ltd. Oberarzt der Klinik für Neurologie mit Klinischer Neurophysiologie
Herz-Jesu-Krankenhaus Münster-Hiltrup · Westfalenstraße 109 · 48165 Münster ·Tel.: 02501-172505 ·
Fax: 02501-172515

Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung

Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Gesichertes Medizinwissen für eine bessere Versorgung

Aufgaben, Arbeitsweise und Ziele des IQWiG

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen (IQWiG)

Im Mediapark 8
D-50670 Köln

Tel. + 49 - 221 - 35 685 - 0
Fax + 49 - 221 - 35 685 - 1
E-mail: info@iqwig.de

www.iqwig.de
www.gesundheitsinformation.de

Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Kritisches IQWIG ...

17.08.2015

Safinamid bei Parkinson: Kein Anhaltspunkt für Zusatznutzen

Relevante Studiendaten unberücksichtigt / Analysen fehlen u. a. zu schwerwiegenden Nebenwirkungen bei der Vergleichstherapie und zu Langzeitdaten

Safinamid (Handelsname Xadago) steht seit Februar 2015 als Zusatztherapie zur Behandlung von mittleren bis späten Stadien der Parkinson-Krankheit bei Erwachsenen zur Verfügung. Der Monoaminoxidase (MAO-B)-Hemmer soll in Kombination mit Levodopa und gegebenenfalls weiteren Parkinsonmitteln dem Dopaminmangel im Gehirn entgegenwirken. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat in einer Dossierbewertung überprüft, ob dieser Wirkstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Zusatznutzen bietet.

Ein solcher Zusatznutzen lässt sich aus dem Dossier jedoch nicht ableiten, weil relevante Studiendaten unberücksichtigt blieben und deshalb die Analysen unvollständig sind.

Herz-Jesu-Krankenhaus
Münster-Hiltrup
Kompetenz und Zuwendung

Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Safinamid (Xadago) bei Parkinson

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen (IQWiG)

Anwendung

Safinamid wird einmal täglich als Tablette (50 oder 100 mg) eingenommen. Die Anfangsdosis beträgt 50 mg und kann auf 100 mg erhöht werden. Safinamid wird zusätzlich zum Wirkstoff Levodopa eingenommen und kann auch mit weiteren Parkinson-Medikamenten kombiniert werden. Die tägliche Dosis hängt vom individuellen Krankheitsgrad, Beschwerden und den anderen kombinierten Wirkstoffen ab.

Andere Behandlungen

Als Standardtherapien kommen bei Personen mit fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung eine Behandlung mit dem Wirkstoff Levodopa in einer Kombination zum Beispiel mit einem Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer infrage.

Bewertung

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat 2015 geprüft, welche Vor- und Nachteile Safinamid für Personen mit einer fortgeschrittenen Parkinson-Erkrankung im Vergleich zu den bisherigen Standardtherapien hat.

Um diese Frage zu beantworten, legte der Hersteller jedoch keine geeigneten Daten vor.