DGN 2018: Safinamid-Wirkungen in Studien und der Real World

Motorik und NMS: Hohes Potenzial bei unterschiedlichen Herausforderungen

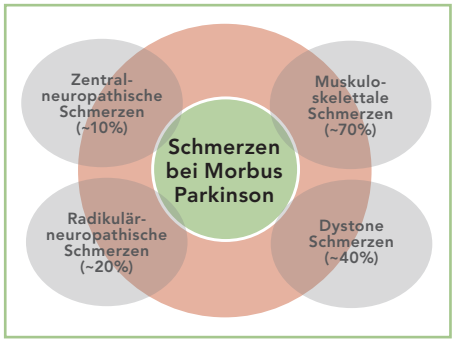
Die Kontrolle von Fluktuationen, Dyskinesien und Komplikationen kennzeichnet die Therapie der Parkinson-Krankheit in mittleren und fortgeschrittenen Stadien. Dafür hat sich Safinamid (Xadago®) als Add-on zu L-Dopa inzwischen im Therapiespektrum als fester Baustein etabliert. Das dual – dopaminerg und antiglutamaterg – wirkende Safinamid kann motorische und belastende nicht-motorische Symptome (NMS) wie Schmerz und Depressivität sowie die Lebensqualität bessern. Dass sich die in klinischen Studien belegten anhaltenden Wirkungen auch im Praxisalltag einstellen, berichteten Parkinson-Experten auf einem Satellitensymposium von Zambon auf dem 91. DGN-Kongress in Berlin. Neuere Untersuchungen und klinische Erfahrungen belegen das hohe Potenzial von Safinamid bei ganz unterschiedlichen klinischen Herausforderungen in der „Real World".

Das einmal täglich oral einzunehmende Safinamid hat in den klinischen Studien die motorischen Kardinalsymptome verbessert und die tägliche On-Zeit der Parkinson-Patienten signifikant verlängert, ohne maßgebliche Dyskinesien zu induzieren, erläuterte *Prof. Heinz Reichmann*, Dresden. Bei Patienten mit mittelgradigen bis schweren L-Dopa-induzierten Dyskinesien kann Safinamid darüber hinaus sogar als Antidyskinetikum wirken, betonte der Experte in Berlin.

Nicht-motorische Symptome stärker beachten

„Mit seiner zusätzlichen antiglutamatergen Wirkkomponente stellt das dopaminerge Safinamid ein innovatives Wirkprinzip dar, so *Reichmann*. Dies erklärt, warum es nicht nur effektiv motorische Symptome und Komplikationen, sondern auch die NMS der Parkinson-Patienten verringern und ihre Lebensqualität verbessern kann.

„NMS wie Depressivität, Schlafstörungen, Müdigkeit, Harnblasenprobleme, Schmerzen etc. müssen beachtet und adäquat behandelt werden, um für den Patienten eine akzeptable Lebensqualität zu erhalten", betonte *Reichmann*. Dies gilt vor allem für Schmerzen, unter denen nach seinen Erfahrungen bis zu 80% der Patienten leiden. Da bei der Schmerzentstehung u. a. eine fehlende Balance der Neurotransmitter Dopamin und Glutamat eine ursächliche Rolle spielt, stellt Safinamid, das neben seiner dopaminergen Wirkung auch die übermäßige Glutamatausschüttung reguliert, einen interessanten Therapieansatz dar. Aus der umfangreichen (Langzeit-)Studienlage zu Safinamid hob *Reichmann* die Ergebnisse mehrerer Subgruppen- bzw. post-hoc-Analysen zu Schmerzen, depressiven Symptomen und emotionaler Befindlichkeit hervor.



Schmerzen bei Parkinson-Patienten verringert

Laut Studien sind Schmerzen bei Parkinson-Patienten mit einer Prävalenz von 30% bis 85% ein häufiges Phänomen.[1] Sie beeinträchtigen den Schlaf und haben einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität bei Parkinson-Patienten, darüber hinaus begünstigen sie auch depressive Verstimmungen, erläuterte *Reichmann*. Die verschiedenen Schmerzformen und ihre relative Häufigkeit zeigt das *Schaubild* oben. Eine neue Post-hoc-Auswertung[2] der zweijährigen Studie 018[3] belegt die langfristige Wirkung von Safinamid als Add-on auf die Schmerzsymptomatik: Die mit 100 mg/d Safinamid behandelten Patienten erreichten gegenüber der Placebo-Gruppe eine signifikante und anhaltende Verbesserung in zwei von drei schmerzbezogenen Items des Fragebogens Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire-(PDQ-)39, so im Item 37 „schmerzhafte Muskelkrämpfe" und im Item 39 „unangenehme Hitze- oder Kältegefühle" (*Abb. 1*).

Parallel dazu ging die Anzahl der begleitenden Schmerztherapien in der Safin-

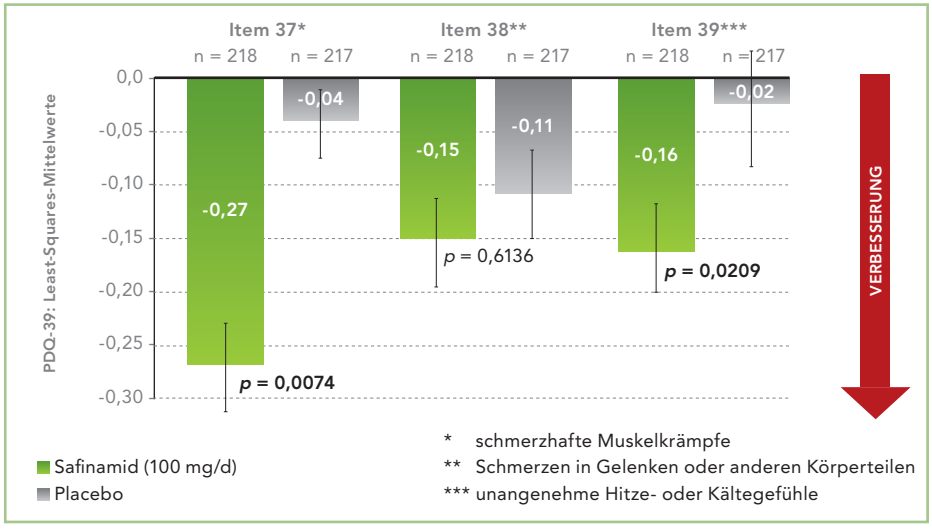


Abb. 1: Zwei der drei schmerzbezogenen Items des PDQ-39 besserten sich in der Studie 018 über insgesamt zwei Jahre unter 100 mg/d Safinamid signifikant. Mod. nach [3]

Fortsetzung auf Seite 3 ▶

Safinamid-Wirkungen bestätigen sich auch in der Praxis

In der Real World bessern sich Motorik, Dyskinesien, NMS und die Lebensqualiät

Safinamid ist seit mehr als zehn Jahren das erste neue Parkinson-Medikament. Über die traditionellen klinischen Studien hinaus wurden mittlerweile auch schon mehrere Phase-IV-Studien zu den Behandlungseffekten im Therapiealltag durchgeführt, auch in Deutschland. Sie belegen, dass sich die Fluktuationen, die motorischen Kardinalsymptome insgesamt und relevante Dyskinesien durch Safinamid auch in der Real World verbessern lassen. Auch nicht-motorische Symptome (NMS) und die Lebensqualiät werden in der Real World positiv beeinflusst.

Neben den unverzichtbaren randomisierten, kontrollierten Studien, die aufgrund zahlreicher Ausschlusskriterien nicht die in der Praxis behandelten Patienten repräsentieren, werden zur Beurteilung eines Medikamentes immer häufiger Studien an nicht-selektierten Patienten aus der Real World herangezogen.

Aktuelle Real-World-Analyse

„Wir wollten in der Klinik sehen, was uns die neue Substanz gegenüber den herkömmlichen MAO-B-Hemmern bringt", sagte *Prof. Wolfgang Jost*, Wolfach, „und ob sich der duale Wirkmechanismus auch in der Praxis abbildet". Erste Auswertungen mehrerer Phase-IV-Studien an insgesamt mehr als 2000 Patienten belegen das hohe Potenzial von Safinamid im Therapiealltag – sowohl auf die Motorik als auch auf NMS und die Lebensqualität. „Ja" so *Jost*, „wir sehen Unterschiede".

Dosiserhöhungen in der Praxis?

Bei 347 Patienten der Parkinson-Klinik Ortenau, die 2015 bis 2016 erstmals mit Safinamid behandelt wurden, erhielt mit 193 (56%) die Mehrheit 100 mg/d und 133 (39%) die niedrigere Dosis.[7] Bei 57 dieser Patienten war die Dosiserhöhung auf 100 mg geplant, während eine Dosisreduktion von 100 auf 50 mg nur in 4 Fällen (1%) erfolgte. „Angesichts des dualen Wirkmechanismus ist die Dosiserhöhung in der Regel sinnvoll", sagte *Jost*, „vor allem wegen der antidyskinetischen Effekte". Eine gute Verträglichkeit wurde bei 326 Patienten (94%) festgestellt, nur 17 (5%) beendeten – aus verschiedenen Gründen, so *Jost* – die Therapie.

Ähnliches ergab sich in dem auf 725 Patienten erweiterten Kollektiv dieser Klinik: Hier wurden 338 Patienten mit 100 mg/d und 241 mit 50 mg/d Safinamid behandelt. Eine Dosisreduktion wurde lediglich bei neun Patienten durchgeführt. Kosten spielten dabei keine Rolle, betonte der Experte, denn beide Safinamid-Dosen kosten exakt gleich viel. Ein Absetzen erfolgte nur in 37 Fällen.

Umfassende Wirkung durch dualen Ansatz

Im Praxisalltag deutscher Neurologen bestätigte sich die umfassende Wirksamkeit des dual wirkenden Safinamid. Unter der Add-on-Therapie ergaben sich in der Real-World-Studie X-TRA bei einer typischen Parkinson-Population diese Effekte:

- Die **motorischen Symptome** nach MDS-UPDRS Teil III nahmen um 6,8 Punkte ab.
- Die **Dyskinesien** (nach AIMS) wurden um 0,9 Punkte reduziert.
- Die **nicht-motorischen Symptome** nach NMSS verringerten sich um 9,3 Punkte.
- Die **Lebensqualität** (nach PDQ-8) stieg mit -4,3 Punkten signifikant an.

Interimsresultate aus SYNAPSES

Aus der noch laufenden europaweiten Studie SYNAPSES (1614 Teilnehmer, darunter 190 aus Deutschland) liegen Zwischenergebnisse vor.[8] Hier ging es uns um die Patienten, die wir in der täglichen Praxis sehen, betonte *Jost*. „Wir wollten wissen, ob wir Safinamid auch geben können, wenn die Patienten andere Krankheiten und psychische Störungen aufweisen." So sind 26% der Teilnehmer über 75 Jahre alt, 67% haben eine relevante Komorbidität (u. a. Hypertonie/kardiale Krankheiten in 36%), und 40% leiden unter psychiatrischen Krankheiten. „In kontrollierten Studien gibt es solche Patienten in der Regel nicht", betonte der Neurologe.

Von den bislang auswertbaren 493 Patienten begannen 454 (92%) die Therapie mit 50 mg/d Safinamid, und 128 (26%) steigerten die Dosis auf 100 mg/d. Nur sechs Patienten (1,2%) stoppten temporär die Therapie. Ende Okt. 2018 waren 161 Parkinson-Patienten über vier Monate behandelt worden. Von ihnen hatten nur 17 Patienten (11%) die Behandlung abgebrochen, darunter lediglich elf aufgrund unerwünschter Ereignisse. Für die Abbruchrate waren weder das Alter noch die allgemeine Komorbidität entscheidend (9%–13%), bei psychiatrische Problemen fiel sie höher aus (17% vs. 5%).

Die X-TRA-Studie in Deutschland

In die jüngst abgeschlossene, prospektive, nicht-interventionelle Kohortenstudie X-TRA[9] wurden konsekutiv 299 Patienten aus deutschen Parkinson-Schwerpunktpraxen mit Ersteinstellung auf Safinamid eingeschlossen. Sie waren durchschnittlich 72,7 Jahre alt (65,9% männlich), befanden sich in der mittleren bis späten Krankheitsphase (zu 91% im Hoehn & Yahr-Stadium II-IV) und litten (bei einer Basistherapie mit L-Dopa in stabiler Dosierung) unter Fluktuationen. Autonome und Schlafstörungen wiesen je knapp die Häfte der Patienten auf, neuropsychiatrische Symptome und Schmerzen je etwa ein Drittel.

Die Analyse erfolgte bei 275 Teilnehmern, zum 3. Follow-up nach etwa sechs Monaten waren 203 Patienten auswertbar. 108 (39,3%) hatten eine Kombination von L-Dopa erhalten, vor allem mit Dopaminagonisten (59,3%), NMDA-Rezeptorantagonisten (21,3%) und/oder einem COMT-Hemmer (8,3%).

©GFI. Der Medizin-Verlag

Erneut umfassende Wirksamkeit

Im Durchschnitt verringerten sich die motorischen Symptome nach MDS-UPDRS Teil III beim Ausgangswert von 48,2 Punkten um 6,8 Punkte. Wie *Jost* hervorhob, ist die Reduzierung um 6,8 Punkte „fast schon spektakulär", entspricht dem, „was wir in den Zulassungsstudien unter Dopaminagonisten gesehen haben". Die Dyskinesien nach dem Abnormal Involuntary Movement Score (AIMS) wurden von 4,6 um 0,9 Punkte zu Beobachtungsende reduziert. Auch in den Einzel-Items wurde eine Besserung beobachtet.

Die nicht-motorischen Symptome nach Non-Motor Symptom Scale (NMSS) verringerten sich bei einem Baseline-Wert von 57,6 um 9,3 Punkte. Von den 30 Items zeigten 24 eine Besserung im Verlauf und nur sechs (Sturz, Halluzinationen, Täuschungen, Doppelbilder, übermäßiges Schwitzen) eine leichte Zunahme. Die Lebensqualität nach PDQ-8 stieg mit einer Reduktion des Summenwerts um 4,3 Punkte vs. initial 39,4 Punkte und einer Besserung in allen Einzelfragen deutlich an. Auch der Schlaf besserte sich, so *Jost*.

„Damit wurde bei allen untersuchten Parametern durch die Behandlung mit Safinamid eine Verbesserung erzielt", fasste *Jost* zusammen. Am Ende zeigte der größte Teil der Patienten (> 55%) eine leichte bis sehr starke Verbesserung der Symptomatik und nur ca. 30% keine Veränderung. Dabei bewertete die Mehrheit der Patienten (63,4%) die Verträglichkeit der Safinamid-Therapie als „sehr gut" oder „gut" und 22,0% als „befriedigend" oder „ausreichend".

Fazit: In der Praxis so wirksam wie in den Studien

„Bei der Anwendung in der Praxis konnten die Ergebnisse der kontrollierten Studien mit Safinamid bestätigt werden", so das Fazit von *Jost*. Sowohl die monozentrischen Erfahrungen als auch die Beobachtungsstudien zeigen, dass Safinamid bei einer geringen Nebenwirkungsrate die motorischen und nicht-motorischen Symptome sowie die Lebensqualität deutlich verbessern kann. ■

▶ Fortsetzung von Seite 1

amid-Gruppe um 26,2% (p = 0,005) zurück – und in Woche 102 benötigten signifikant mehr Patienten keine Schmerzmittel mehr als in der Placebo-Gruppe (61,1% vs. 50,9%; p = 0,0478).[2] „Die Verbesserung der Schmerzsymptomatik ist für die Patienten bedeutsam, weil sie sich direkt auf ihr Wohlbefinden auswirkt und dem Entstehen von Depressivität entgegenwirken kann", betonte *Reichmann*. Schmerzen werden von den Betroffenen selbst oftmals nicht mit der Grunderkrankung in Zusammenhang gebracht. Daher riet er: „Fragen Sie Ihre Patienten nach Schmerzen!"

Emotionales Wohlbefinden und Depression/Stimmung

In einer weiteren Post-hoc-Analyse[5] der Studien 016 und 018 wurden die klinischen Effekte von 100 mg/d Safinamid auf weitere NMS untersucht. Bei diesen Patienten im mittleren bis späteren Parkinson-Stadium mit Fluktuationen verbesserte Safinamid (100 mg/d) schon nach sechs Monaten (in Studie 016) die Depressivität nach dem GRID-HAMD-Score gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo signfikant (p = 0,0408). Dieser Effekt war auch im Langzeitverlauf über zwei Jahre (Ende von Studie 018) anhaltend (p = 0,0027) (*Abb. 2*). Zudem wurden neue depressive Verstimmungen verringert. Gleiches galt auch für den PDQ-39-Score für „Emotionales Wohlbefinden" nach sechs Monaten (p = 0,0067) und – ausgeprägter – nach zwei Jahren (p = 0,0006).

Neue Studie zu den NMS

Speziell zu den nicht-motorischen Wirkungen von Safinamid wurde jetzt von den Professoren *Per Odin*, Lund, *Ray Chaudhuri*, London, *Pablo Martinez-Martin*, Madrid und *Heinz Reichmann*, Dresden, eine IIT-Studie konzipiert: In drei Studienzentren sollen mit L-Dopa und anderen Dopaminergika vorbehandelte Männer und Frauen zwischen 30 und 80 Jahren im mittleren bis späten Parkinson-Stadium (Hoehn & Yahr-Stadium I-IV im Off) Safinamid erhalten. Außer Veränderung der Parkinson-Symptomatik nach UPDRS Teil III (Motorik) und Teil IV (Therapiekomplikationen) sollen NMS mit der NMSS, Schmerzen mit der King's PD Pain Scale, Angst/Depression mit der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) und die Schlafqualität mittels PDSS-2 erfasst werden. Für die Lebensqualität sollen EQ-5D-3L und (Parkinson-spezifisch) PDQ-8 eingesetzt werden. Zusätzlich sollen Ärzte und Patienten die globale Krankheitsbesserung nach CGI bzw. PGI beurteilen.

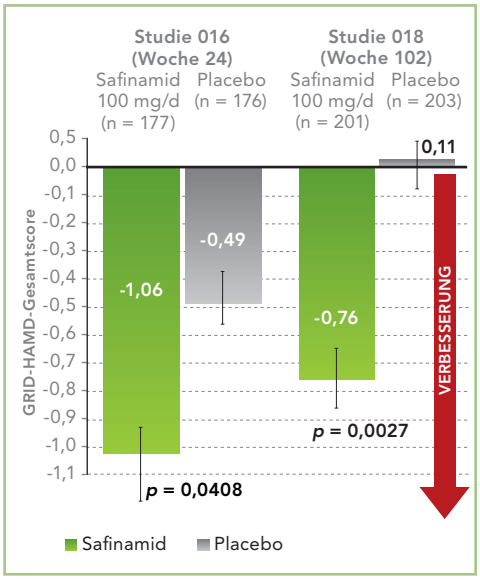


Abb. 2: Post-hoc-Analyse: Als Add-on führte Safinamid (100 mg/d) über 24 Wochen und über zwei Jahre gegenüber Placebo nach den GRID-HAMD-Scores zu einer jeweils signifikanten Reduktion der Depressivität. Mod. nach [5]

Fazit: Safinamid ist eine wertvolle Option für viele Patienten

Aufgrund der Wirkungen von Safinamid sowohl auf motorische als auch nicht-motorische Symptome ergeben sich für die Patienten mit verschiedenen klinischen Erfordernissen vielfältige Verbesserungsmöglichkeiten. Wie die praktischen Erfahrungen und die Ergebnisse nicht-interventioneller Studien zeigen, kann das Medikament im Therapiealltag zur Lösung ganz unterschiedlicher Problemkonstellationen beitragen. Dass unter dem gut verträglichen, interaktionsarmen Safinamid kein ausgedehntes Monitoring (u. a. kein EKG) notwendig ist, „macht die Substanz im Handling einfach". ■

Mehr On-Zeit unter Safinamid

In Berlin stellte *Reichmann* die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studien zu Safinamid vor. In der Sechsmonatsstudie 016 (n = 669) kam es bei den Patienten im mittleren bis späten Parkinson-Stadium mit motorischen Fluktuationen nach 24 Wochen unter 50 und 100 mg Safinamid zu einer deutliche Zunahme der täglichen On-Zeit (ohne störende Dyskinesien) um 1,23 bzw. 1,28 h/Tag. Der Unterschied zu Placebo war signifikant (p = 0,0223 bzw. p = 0,0130). Die Zunahme der täglichen Zeit mit guter Beweglichkeit von 9,5 auf 11 h ist „ein hochrelevanter Befund", betonte *Reichmann*. Zugleich verbesserten sich die motorischen Symptome der Teilnehmer „maßgeblich", so der Experte: Der durchschnittliche UPDRS-III-Wert sank unter beiden Dosierungen um 6,1 bzw. 6,8 Punkte – und auch dieser Effekt war gegenüber Placebo signifikant (p = 0,0138 bzw. p = 0,0006). Zudem besserte sich u. a. auch die Lebensqualität (nach PDQ-39). Die Nebenwirkungsrate lag dabei „auf Placebo-Niveau".

In der doppelblinden Placebo-kontrollierten Verlängerungsstudie 018 (n = 544) blieben das günstige Verträglichkeitsprofil von Safinamid und die Therapieeffekte auf die täglichen On-Zeiten, auf die Motorik und die Lebensqualität über die gesamten zwei Jahre erhalten. Dabei konnten deutlich mehr Patienten unter Safinamid als unter Placebo ihre L-Dopa-Dosis reduzieren. „Safinamid unterstützt die L-Dopa-Therapie maßgeblich, sagte *Reichmann*, „die Patienten bleiben gut". In der Subgruppe von Patienten (n = 242) mit anfänglich moderaten bis schweren Dyskinesien (Dyskinesia Rating Scale: > 4) nahm deren Schwere unter 100 mg/d Safinamid gegenüber Placebo signifikant ab (p = 0,0317).[6]

Basierend auf seiner dualen Wirkweise – MAO-B-Hemmung plus Reduktion der Glutamatfreisetzung – hat Safinamid bei Parkinson-Patienten im Therapiealltag einen klaren Nutzen, so *Reichmanns* Fazit in Berlin.

Kasuistiken belegen breite Einsetzbarkeit im Therapiealltag

Safinamid: Eine Option für viele Fälle

Dass Safinamid bei Parkinson-Patienten mit höchst unterschiedlichen Problemkonstellationen eine vorteilhafte Therapieoption darstellen kann, demonstrierte Prof. Dirk Woitalla, Essen, anhand mehrerer Fallbeispiele aus seiner Behandlungspraxis. Deutliche Besserungen konnten durch die Safinamid-Therapie beispielsweise bei Wearing-off-Patienten mit ausgeprägter On-Off-Symptomatik und Freezing erzielt werden, bei Umstellungen aufgrund von COMT-Hemmer bedingten Diarrhöen sowie bei Patienten mit dominierendem Rigor und Krämpfen in Kombination mit Parkinson-assoziierten Schmerzen.

Ein von *Woitalla* geschilderter Fall betraf einen 1963 geborenen Geschäftsführer (Parkinson-Diagnose 2009), der unter Tremor und Gangstörung mit Sturzneigung litt. Er entwickelte unter der anfänglich erfolgreichen Therapie mit dem Dopaminagonisten Pramipexol (PRX; 2,1 mg/d) eine Impulskontrollstörung (ICD). Hinzu kam eine dystone Fehlstellung des rechten Fußes mit Gangstörung und Schmerzen.

L-Dopa-Dosis mit Safinamid verringert

Der Mann wurde wegen der ICD von PRX auf L-Dopa/Entacapon (LCE) umgestellt. Um die unter einer Tagesäquivalenzdosis von 600 mg L-Dopa bestehenden motorischen Fluktuationen zu verringern, wurde Safinamid gegeben: einerseits um die L-Dopa-Dosis zu reduzieren und andererseits – wegen dessen antiglutamaterger Wirkkomponente – die Schmerzen zu lindern. Zusätzlich wurde wegen der ICD-Gefahr ein ergoliner Dopaminagonist mit niedrigerer D2/D3-Affinität als PRX eingesetzt. Damit war die Symptomatik gut kontrolliert. Gerade bei jungen Patienten, so *Woitalla*, sollte diese Möglichkeit genutzt werden, L-Dopa einzusparen.

Schmerz und Schlaf gebessert

Eine deutliche Schmerzreduktion und Abnahme der schmerzbedingten Schlafstörungen nach Umstellung auf Safinamid berichtete *Woitalla* aus weiteren Fällen. Bei einer L-Dopa-behandelten 50-Jährigen mit dystonen Fußschmerzen trat diese Besserung – nach erfolglosen Behandungsversuchen mit Diclofenac und Ibuprofen, Mirtazepin und Baclofen – erst ein, nachdem sie von Selegilin auf Safinamid umgestellt worden war.

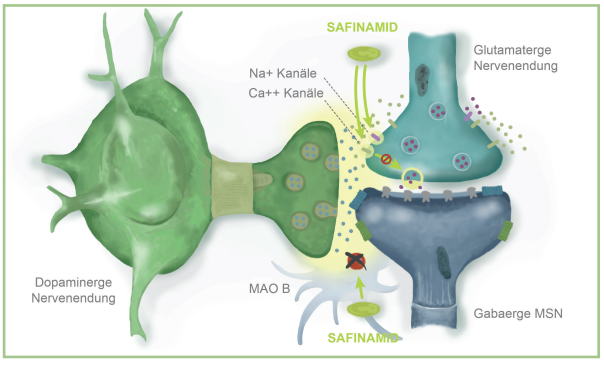


Abb. 3: Schematische Darstellung des dualen (dopaminergen und glutamatergen) Wirkmechanismus von Safinamid.

Literatur:
1. Beiske AG et al., Pain 2009: 141(1-2): 173-7; 2. Cattaneo C et al., Adv Ther 2018; 35(4): 515-522; 3. Borgohain R et al., Mov Disord 2014; 29: 229-37; 4. Borgohain R et al., Mov Disord 2014; 29: 1273-80; 5. Cattaneo C et al., P.280, 20. Int. Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 19.-23. Juli 2016, Berlin; 6. Anand R et al., P05.287, Annual Meeting der American Academy of Neurology, 9.-16. April 2011, Honolulu/Hawaii; 7. Mod A et al., Basal Ganglia 8 (2017) 8-9; 8. Data on file, Wolfgang Jost; 9. Jost W et al., Fortschr Neurol Psychiatr 2018; 86: 624-34

Impressum
Herausgeber: GFI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Dr. med Chritian Bruer
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
Quelle u. a.: Satellitensymposium „Klinische Daten und Real World Experience beim fortgeschrittenen M. Parkinson: Erfahrungen mit Safinamid", 1. Nov. 2018, 91. DGN-Kongress/Neurowoche 2018 in Berlin.
Druck: Vogel Druck, Höchberg
© 2018 GFI
Mit freundlicher Unterstützung der Zambon GmbH, Berlin

Art.-Nr. 114084

©GFI. Der Medizin-Verlag