

Aktuelle Real-World-Daten zur intrajejunalen Parkinson-Therapie mit LECIG

Die ELEGANCE-Studie zeigt Perspektiven für eine hohe Zufriedenheit und verbesserte Lebensqualität auf

Die Parkinson-Krankheit geht mit einer progredienten Abnahme der Lebensqualität betroffener Patienten einher. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium treten häufig motorische Fluktuationen sowie nicht-motorische Symptome auf, die mit oraler oder transdermaler Therapie nicht mehr ausreichend kontrolliert werden können.¹ Nach Indikationsstellung hat ein rechtzeitiger Einsatz sog. gerätgestützter Therapieoptionen dann das Potenzial, dennoch klinisch relevante Verbesserungen zu erzielen.

Zu diesen Therapieverfahren gehört die kontinuierliche intrajejunale Gabe einer Kombination der Wirkstoffe Levodopa, Entacapon und Carbidopa (LECIG). In der bisher größten offenen Anwendungsbeobachtung im Real-World-Setting werden Sicherheit, Wirksamkeit und Einfluss von LECIG auf die Lebensqualität und Zufriedenheit untersucht. Hier fassen wir die kürzlich publizierten Interimsdaten, die eine Behandlungsdauer von bis zu 12 Monaten berichteten, zusammen.²

Parkinson-Krankheit im fortgeschrittenen Stadium

Die fortschreitende Parkinson-Krankheit bringt zahlreiche Herausforderungen sowohl für die Patienten als auch für die behandelnden Ärzte mit sich. Eine der primären Ursachen für das Fortschreiten der Parkinson-Krankheit ist der Verlust dopaminergener Neuronen und die damit abnehmende Pufferkapazität für Dopamin.^{3,4} Dies führt zu immer größeren Schwankungen in der Wirksamkeit der oralen Therapie und mit der Zeit zu weiteren motorischen und nicht-motorischen dopaminergen Komplikationen. Bei der oralen Therapie können enzymhemmende Medikamente, lang wirksame Dopaminagonisten und Amantadin eine Optimierung bewirken. Mit zunehmender Krankheitsprogression führen diese Optimierungen aber oftmals nicht mehr zu zufriedenstellenden Behandlungsergebnissen oder sind durch Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen eingeschränkt. Zudem wird die orale Levodopa-Reabsorption oft durch die Krankheit selbst verschlechtert. Insbesondere Schluckstörungen und Gastroparese spielen hier eine entscheidende Rolle und beeinträchtigen die Wirksamkeit der oralen Therapie im Krankheitsverlauf zunehmend.

Patienten und Behandler sehen sich in dieser Situation konfrontiert mit zunehmend intensiveren – im Alltag oftmals schwer umsetzbaren – Therapieschemata und kurzen hyperfraktionierten Einnahmeterminen, während sich die motorische Symptomatik mit Dyskinesien

und OFF-Zeiten weiter verstärkt. Daneben entwickelt ein großer Teil der Patienten nicht-motorische Symptome, die ebenfalls einen erheblichen Einfluss auf ihren Alltag haben. Dazu gehören unter anderem Schlafstörungen und Halluzinationen. Das Ergebnis ist eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität und Zufriedenheit unter Betroffenen.

Gerätgestützte Therapieoptionen: LECIG

Bei der fortgeschrittenen Parkinson-Krankheit, die sich durch orale/transdermale Medikamente nicht zufriedenstellend behandeln lässt, stehen verschiedene nicht orale Getherapien (NOFT) zur Verfügung. Zu den gerätgestützten Infusionstherapien gehören neben LECIG (Levodopa/Entacapon/Carbidopa intrajejunales Gel) auch Levodopa/Carbidopa intestinales Gel (LCIG) sowie subkutanes Apomorphin und Foslevodopa/Foscarbidopa. Durch das Entacapon wird in der LECIG-Formulierung die Bioverfügbarkeit von Levodopa erhöht, wodurch die applizierten Volumina ohne Beeinträchtigung der effektiven Levodopa-Plasmaspiegel gesenkt werden können.⁵

Neben der randomisierten Zulassungsstudie,⁶ bei der die Pharmakokinetik im Vergleich zu LCIG im Fokus stand, zeigen auch Beobachtungsdaten von einzelnen Zentren in Schweden (n = 24) und Bulgarien (n = 5)^{7,8} sowie retrospektive klinische Analysen aus Rumänien (n = 74), Spanien (n = 73) und Finnland (n = 30),^{9,10,11} dass LECIG ein ähnliches Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil wie LCIG besitzt.

Allerdings fehlten bislang umfangreiche multizentrische Datensätze, die neben Erhebungen zu Wirksamkeit und Sicherheit auch Nutzerfreundlichkeit und die Lebensqualität der Patienten einbeziehen. Um diesen Bedarf zu decken, erhebt die paneuropäische ELEGANCE-Studie (Global Long-Term Registry on Efficacy and Safety of LECiGon in Patients with Advanced Parkinson's Disease in Routine Care) umfassende Daten zur langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit

Gerätgestützte Parkinsontherapie: Wann ist es Zeit für eine NOFT?

Die Entscheidung zur Einleitung einer nicht-oralen Folgetherapie (NOFT) bei fortgeschrittener Parkinson-Krankheit stellt nicht selten eine Herausforderung dar. Die aktuelle S2k-Leitlinie¹² zur Parkinson-Krankheit bietet mit den 5-2-1-Kriterien Behandlern eine Hilfestellung, den richtigen Zeitpunkt für eine Eignung einer gerätgestützten Therapie zu erkennen:

Bei Pat. mit einer Parkinson-Krankheit und mindestens einem der folgenden Kriterien soll die Indikation für ein invasives Verfahren geprüft werden:

- ≥ 5 Einnahmezeitpunkte Levodopa/Tag (entsprechend Einnahmeintervallen von <3 h)
 - ≥ 2 h Off-Symptome/Tag
 - ≥ 1 h störende Dyskinesien/Tag
- Konsensstärke: 95,2%, starker Konsens

Treffen diese Kriterien zu, kann der Zustand der Erkrankung als fortgeschritten klassifiziert werden und den Patienten stehen verschiedene gerätgestützte Optionen zur Verfügung: die tiefe Hirnstimulation (THS), die intrajejunale Applikation von Levodopa/Carbidopa/Entacapon-Intestinalgel (LECIG), die intrajejunale Applikation von Levodopa/Carbidopa-Intestinalgel (LCIG), die subkutane Applikation von Apomorphin und die subkutane Applikation von Foslevodopa/Foscarbidopa.

Individuelle NOFT-Selektion

Die NOFT-Selektion sollte für jeden Patienten individuell erfolgen und Aspekte wie Krankheitsstadium und Patienten-Präferenzen sowie das Nutzen-Risiko-Verhältnis

berücksichtigen. Eine Orientierung, welche Option für welchen Patienten geeignet sein kann oder potenzielle Risiken birgt, lässt sich anhand der Symptome einteilen. In Abbildung 2 ist dies übersichtlich zusammengefasst.¹⁶

Beispielsweise bevorzugen viele Patienten zu Beginn eine weniger invasive, subkutane Therapie. Die intrajejunalen Pumpentherapien sind auch dann noch einsetzbar, wenn aufgrund kognitiver Einschränkung eine etwas komplexere THS nicht mehr empfohlen wird. Noch nicht aufgenommen wurde in dieser Publikation die neue, subkutane Foslevodopa-Therapie, deren Einsatz und potentielle Risiken mit wachsendem Erfahrungsschatz in der klinischen Praxis ergänzt werden sollten.

Tab. 1: Probleme und Risiken im Zusammenhang mit den verschiedenen NOFT-Verfahren

Probleme	Apomorphin s.c.	LCIG	LECIG	THS
Allgemeine Information				
höheres Alter > 75 Jahre				
Behandlungsinvasivität				
keine familiäre Unterstützung				
Unabhängigkeitsbedürfnis				
frühere Darm-OP				
Motorische Symptome				
schwere motorische Fluktuationen				
refraktärer Tremor				
schwere Dyskinesie				
Nicht-motorische Symptome				
leichte kognitive Beeinträchtigung				
Demenz				
unkontrollierte psychiatrische Probleme				
Suizidgedanken				
orthostatische Hypotension				
Levodopa-Ansprechen schlechte Balance, Stürze				
kein Levodopa-Ansprechen schlechte Balance, Stürze				

■ Grün: Symptome und Merkmale, die keine Kontraindikation zur NOFT bilden; ■ Gelb: Symptome, die das Risiko erhöhen können und Vorsicht bei der NOFT-Selektion bedürfen; ■ Rot: Symptome, die das Risiko erhöhen können und bei der Therapie-Selektion zur Ausscheidung dieser NOFT führen.

Quelle: mod. nach 16

von LECIG und die Auswirkungen auf Zufriedenheit und Lebensqualität der Patienten.²

ELEGANCE – Daten der Interimsanalyse

Die nicht-interventionelle Beobachtungsstudie ELEGANCE umfasst derzeit mit 312 teilnehmenden Patienten aus 13 europäischen Ländern (Österreich, Belgien, Bulgarien, Kroatien, Tschechien, Dänemark, Deutschland, Ungarn, Irland, Niederlande, Rumänien, Slowenien, Spanien, Schweden) den umfangreichsten Datensatz zur Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit der LECIG-Therapie bei der fortgeschrittenen Parkinson-Krankheit (geplante Beobachtungsdauer insgesamt: 24 Monate).

Studienpopulation und Methodik

■ **Patientenkohorte:** In dieser Interimsanalyse wurden Daten von 167 erwachsenen Patienten ausgewertet, die trotz optimierter oraler Therapie motorische Fluktuationen mit unkontrollierbaren OFF-Perioden und Dyskinesien aufwiesen. Kontraindikationen zur LECIG-Therapie entsprechend der Fachinformation,⁶ wie z. B. Unverträglichkeit mit Entacapon. Darüber hinaus führten akute schwere Erkrankungen jeglicher Art, die es Patienten unmöglich machten, das Infusionsgerät zu bedienen, oder eine schlechte Compliance aufgrund von schwerer Demenz, Agitation oder Alkoholabusus zum Studienausschluss. Die erfassten Patienten hatten im Durchschnitt ein Alter von 68,2 ± 7,7 Jahren, waren zu 59% männlich und 41% weiblich, mit einer Krankheitsdauer von 13,3 ± 6,3 Jahren und täglichen OFF-Zeiten von 5,15 ± 3,05 Stunden.

■ **Beobachtungszeitpunkte der Interimsanalyse:** Daten wurden erhoben vor Therapiebeginn (V1) und dann halbjährlich (V2, V3). Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 218 ± 101 Tage.

■ **LECIG-Dosis:** Die mittlere tägliche Infusionsrate lag zu Beginn der LECIG-Infusion bei 886,8 ± 300,3 mg (n = 163), zu V2 bei 914,9 ± 294,1 mg (n = 152) und V3 bei 968,3 ± 312,3 mg (n = 72).

Motorische Symptome

Unter LECIG-Therapie konnten die täglichen OFF-Zeiten signifikant um -3,47 ± 3,56 (V2) und -3,45 ± 2,90 Stunden (V3) reduziert werden. Auch die Scores im MDS-UPDRS Teil II (-3,77 ± 3,83) und Teil IV (-3,38 ± 7,37) verbesserten sich deutlich. Patienten, die von einer anderen Infusionstherapie (LCIG oder subkutanes Apomorphin) auf LECIG wechselten, profitierten von einer zufriedenstellenden Kontrolle der OFF-Zeiten (V2).

Sicherheit und Verträglichkeit

Circa 50% der Teilnehmer berichteten von Nebenwirkungen, die hauptsächlich im Zusammenhang mit dem Eingriff und der

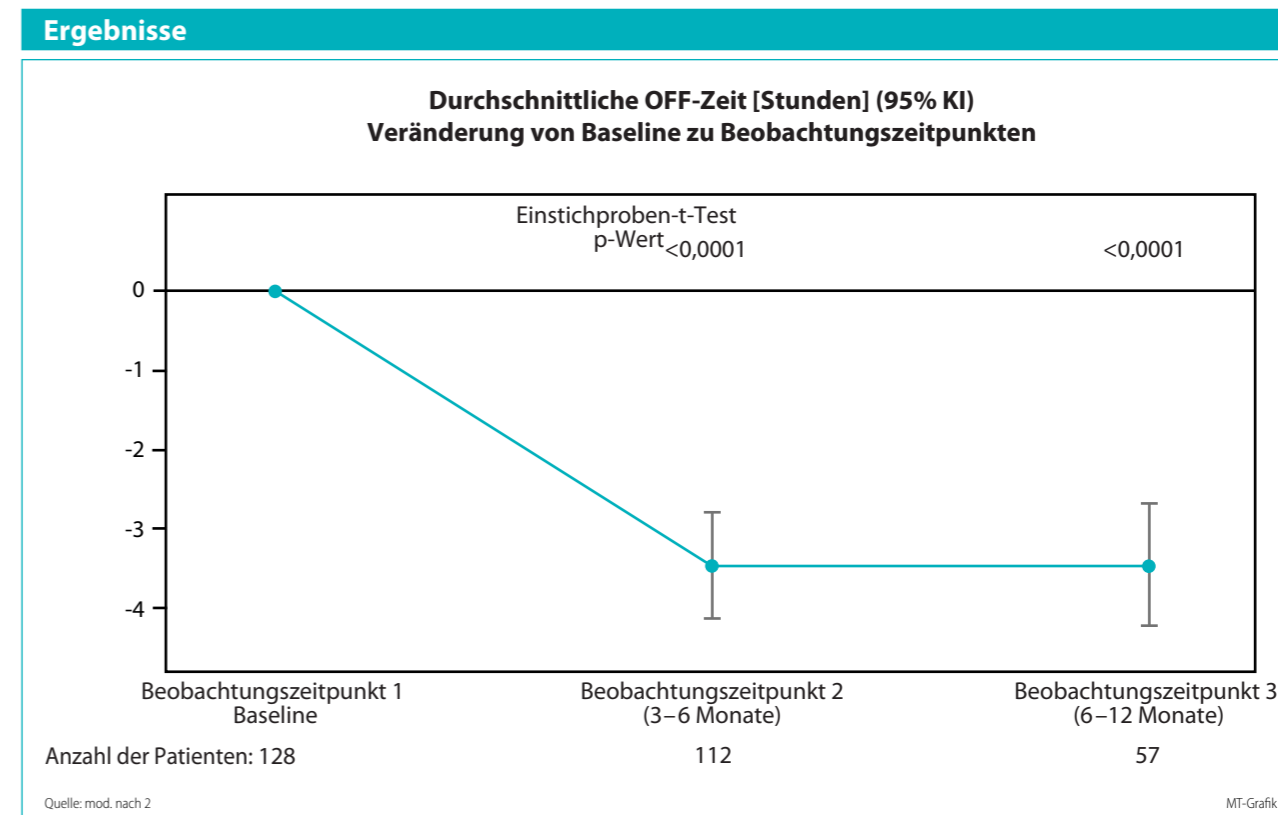


Abb. 1: Tägliche OFF-Zeit in Stunden zu jedem Beobachtungszeitpunkt (V1, V2, V3). Auswertung der OFF-Zeiten anhand des MDS-UPDRS IV Frage 4.3. Die Daten sind Mittelwerte ± 95%-Konfidenzintervall.

JET-PEG standen, ohne dass neue Sicherheitssignale auftauchten.⁴ Patienten berichteten von Diarrhö, wovon keine im Zusammenhang mit LECIG stand. Halluzinationen wurden von sieben Patienten (4%) gegenüber der Erstuntersuchung, was auf eine Verbesserung der allgemeinen Schlafqualität hindeutet. Darüber hinaus finden sich die gruppierten, verschiedenen klinisch relevanten Subdomänen als detaillierte Darstellung in einem Netzdiagramm (Abb. 2).

Patientenzufriedenheit & Lebensqualität

Bedeutend sind zudem die gewonnenen Langzeitdaten in Bezug auf die wahrgenommene Lebensqualität der Patienten. Die Wahrnehmung der allgemeinen Lebensqualität (PDQ-8) verbesserte sich deutlich von 46,34 ± 20,09 Punkten (V0) um -13,3 (V2) bzw. -11,1 (V3) Punkte. Außerdem wurde eine signifikante Verbesserung der Schlafqualität beobachtet, gemessen am PDSS-2-

Netzdiagramm zum Schlaf

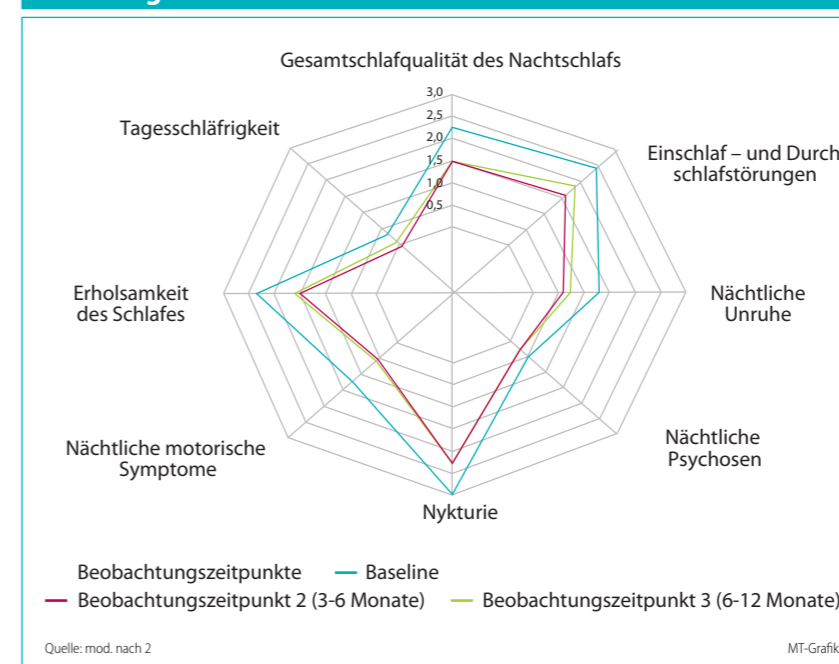


Abb. 2: Netzdiagramm, das die Mittelwerte pro Besuch der klinisch relevanten Schlaf-Subdomänen aus dem PDSS-2-Score angibt. Es wird eine Skala von 0 bis 4 verwendet, wobei niedrigere Werte mit einem besseren Ergebnis assoziiert sind. Die Items wurden gemäß der APOMORPHEE-Studie⁷ gruppiert: Gesamtschlafqualität des Nachtschlafes (Item 1), Einschlaf- und Durchschlafstörungen (Item 2 und 3), nächtliche Unruhe (Item 4 und 5), nächtliche Psychosen (Item 6 und 7), Nykturie (Item 8 und 9), nächtliche motorische Symptome (Item 10-13), Erholbarkeit des Schlafes (Item 14) und Tagesschläfrigkeit (Item 15).

legte nahe, dass ein später Einsatz einer pumpengestützten Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenen neuropsychiatrischen Symptomen und kognitiven Einschränkungen zwar nach wie vor Verbesserungen im Bereich motorischer und nicht-motorischer Fluktuationen erzielen kann – aber die Lebensqualität der Patienten verbesserte sich nicht mehr im erwarteten Maße.¹² Im Gegensatz dazu wurden in der ELEGANCE-Studie überwiegend Patienten im mittleren Krankheitsstadium eingeschlossen und solche mit fortgeschrittener Demenz ausgeschlossen. Neben einer guten Wirksamkeit auf die dopaminergen Fluktuationen konnten ebenso positive Effekte auf die Lebensqualität erzielt werden.

Während keine Studien vorliegen, um einen direkten Vergleich anzustellen, deutet diese Diskrepanz aber möglicherweise darauf hin, dass Patienten vor allem dann in erwartbarem Maße von einer Umstellung auf eine levodopabasierte Pumpentherapie profitieren^{2,13,14} solange dopaminerge Komplikation zu den Hauptbeschwerden zählen. In diesem Sinne sollte eine rechtzeitige Umstellung bei Indikationsstellung frühzeitig im klinischen Alltag berücksichtigt werden, um einen bestmöglichen Zugewinn an Lebensqualität für den Patienten zu erreichen.

Prof. Dr. med. Tobias Warnecke, Osnabrück
Prof. Dr. med. Daniel Weiß, Tübingen

Die ELEGANCE Interimsanalyse zeigt²

- Reduktion der täglichen OFF-Zeit und Zeit mit Dyskinesien (MDS-UPDRS IV)
- Klinisch bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität (PDQ-8)
- Verbesserung des Schlafs (PDSS)
- Hohe Zufriedenheitswerte mit der Infusionspumpe
- Hohe Adhärenz bei 98,2% der Patienten
- Unerwünschte Ereignisse bei 49,7% der Patienten vorwiegend in Relation zur JET-PEG ohne neue Sicherheitssignale bzgl. LECIG

1. Ebersbach G, Poewe W. Aktuelle Neurologie, 2018; 11, Vol.45 (9), 665-671.
2. Weiss D et al. Mov Disord Clin Pract; 2025
3. Weiss D et al. Ann Neurol. 2021 Nov; 90(5): 699-710
4. Calabresi P et al. Lancet Neurol 2010 Nov; 9(11): 1106-1117
5. Fachinformation LECiGon, Stand 11-2023
6. Senek M, E.L. Nielsen, and D. Nyholm. Mov Disord. 2017. 32(2): p. 283-286
7. Öthman M et al. J Pers Med 2021; 11(4)
8. Atanasova-Ivanova KA et al. Folia Med (Plovdiv) 2023; 65(6): 929-932
9. Szász JA et al. Am J Ther 2024; 31(3): e209-e218
10. Santos-García D et al. Eur J Neurol 2024 Oct 28: e16535
11. Viljarhju V et al. Mov Disord Clin Pract 2024; 11(2): 159-165
12. Weiss D et al. Parkinsonism Relat Disord 2022; 103: 85-91
13. Olanow CW et al. Lancet Neurol. 2014; 13(2): 141-149
14. Antonini A et al. Parkinsonism Related Disorders. 2017; 45: 13-20
15. Höglinger G, Trenkwalder C et al. Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie, 2023. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie
16. Phokaewarankul O et al. J Neural Transm (Vienna). 2024 May 15
17. Die Cock VC et al. Lancet Neurol 2022; 21(5): 428-437