

Die Zukunft von Levodopa bei M. Parkinson

Wie lässt sich eine kontinuierliche dopaminerge Stimulation erreichen?

MEDSCAPE

Levodopa hat trotz der neueren Dopaminagonisten eine Zukunft in der Parkinsonbehandlung, wenn eine kontinuierlichere dopaminerge Stimulation erreicht werden kann.

Levodopa, der chemische Vorläufer von Dopamin, wird seit über 30 Jahren in der Parkinsonbehandlung eingesetzt und bleibt die wirksamste Therapie bei dieser Krankheit, stellen drei amerikanische Neurologen in ihrem Medscape-Beitrag fest. Im Vergleich zu den neueren Dopaminagonisten erzielt Levodopa in relativ kurzer Zeit therapeutische Spiegel, ist einfach zu dosieren und hat weniger kurzfristige Nebenwirkungen wie Halluzinationen, Schläfrigkeit und Fussödeme. Hauptnachteil beim langfristigen Levodopa-Einsatz ist jedoch die Entwicklung von motorischen Fluktuationen und Dyskinesien. Diese motorischen Komplikationen sind sowohl auf die Krankheitsprogression als auch auf die Levodopa-Pharmakokinetik zurückzuführen.

Motorische Komplikationen unter Levodopa

Bevor sich bei der Parkinsonkrankheit klinische Symptome manifestieren, sind schon 50 bis 60 Prozent der nigrostriata-

len dopaminergen Neurone untergegangen, und die Dopaminkonzentration im Striatum ist um ungefähr 70 bis 80 Prozent zurückgegangen. Unter Normalbedingungen setzen die dopaminergen Neurone den Neurotransmitter in relativ konstanter Weise frei. Zu Beginn der Parkinsonerkrankung sind die überlebenden Neurone noch fähig, Levodopa aufzunehmen, es als Dopamin zu speichern und in dieser Form dann kontinuierlich abzugeben. Gehen weitere Neurone unter, geht diese «Pufferkapazität» verloren. Klinisch äussert sich dies in einer rascheren Abnahme der Medikamentenwirkung («wearing off»). Gehen noch mehr dopaminerge Neurone verloren, spiegeln die motorischen Fluktuationen die wechselnden Levodopa-Blutkonzentrationen noch stärker, sodass schliesslich die therapeutische Wirkung jeweils nur noch eine bis zwei Stunden anhalten kann (On-off-Phänomen). Die Dopaminfluktuationen scheinen zu einer Rezeptorüberempfindlichkeit zu führen, die sich klinisch in Dyskinesien äussert. Wenn die durch Levodopa induzierte Dopaminkonzentration im Gehirn zu hoch ist, kommt es zu Dyskinesien; ist sie zu tief, kehren die Symptome zurück. So entsteht ein therapeutisches Fenster, das im Verlauf immer schmaler wird. Zeigt der Patient Dyskinesien und motorische Fluktuationen, führt eine Erhöhung der Dopaminmedikation zur Verstärkung der Dyskinesien, und eine Reduktion verlängert die Off-Phasen.

Prävention von motorischen Fluktuationen und Dyskinesien

Um diese unglückliche Entwicklung zu verhindern, bieten sich drei Möglichkeiten an: einerseits Medikamente, die die Progression verlangsamen oder stoppen, an-

Merkpunkte

- Eine möglichst kontinuierliche dopaminerge Stimulation kann die gefürchteten motorischen Komplikationen bei M. Parkinson einschränken.
- In der Initialtherapie sind daher länger wirkende Dopaminagonisten Levodopa vorzuziehen.
- Ist eine Levodopa-Behandlung notwendig, kann die Kombination mit Carbidopa und einem COMT-Inhibitor gleichmässiger Levodopa-Spiegel erzielen.

dererseits der Einsatz von symptomatischen Medikamenten, die eine längere Halbwertszeit haben und so die pulsatile Stimulation der Dopaminrezeptoren verhindern, sowie eine kontinuierlichere Levodopa-Versorgung des Gehirns. Bisher, so die Autoren, konnte für kein Medikament definitiv nachgewiesen werden, dass es die Progression der Parkinsonerkrankung verzögert oder verhindert, obwohl etliche in Prüfung stehen.

Kontinuierliche dopaminerge Stimulation

Die Hypothese der kontinuierlichen dopaminergen Stimulation postuliert, dass so das Auftreten von motorischen Fluktuationen und Dyskinesien eingeschränkt werden kann. In diese Richtung deuten klinische Studien, die gezeigt haben, dass der initiale Einsatz von Dopaminagonisten mit relativ langer Halbwertszeit das Auf-

Die Zukunft von Levodopa bei M. Parkinson

treten von motorischen Fluktuationen und Dyskinesien verzögern kann. Es gibt auch ein Tiermodell mit für dopaminerge Neuronen toxischem MPTP an Primaten, das für lang wirkende Dopaminagonisten im Vergleich zu Levodopa weniger Dyskinesien dokumentiert.

Studien mit Dopaminagonisten

Ropinirol (Requip®) ist ein Dopaminagonist mit einer Halbwertszeit von ungefähr sechs Stunden (bei Levodopa/Carbidopa [Sinetmet®] beträgt sie nur ca. 90 Minuten). In einer Fünfjahresstudie erhielten 268 Patienten mit neu aufgetretenem M. Parkinson entweder Levodopa oder Ropinirol als initiale Therapie. Zusätzliches Levodopa war zur ausreichenden Symptomkontrolle in beiden Gruppen erlaubt. Die Symptome besserten sich in beiden Gruppen, der Nutzen erschien aber in der Levodopa-Gruppe signifikant besser. In dieser Gruppe entwickelten jedoch 45 Prozent Dyskinesien, in der Ropinirol-Gruppe waren es nur 20 Prozent. Nebenwirkungen wie Halluzinationen, Somnolenz und periphere Ödeme waren in der Ropinirol-Gruppe häufiger. Eine andere Studie mit dem lang wirkenden Dopaminagonisten Pramipexol (Sifrol®) ergab ähnliche Resultate. Diese Zweijahresstudie randomisierte 301 Patienten mit frühem Parkinson entweder zu Pramipexol oder zu Levodopa, ebenfalls mit zusätzlichem Levodopa wenn notwendig. Nach zwei Jahren hatten die Patienten in der Levodopa-Gruppe eine grössere Verbesserung der motorischen Funktion erfahren, aber bei 51 Prozent waren Wearing-off- beziehungsweise On-off-Phänomene oder Dyskinesien aufgetreten. Diese Komplikationen erlebten in der Pramipexol-Gruppe nur 28 Prozent. Kurzfristige Nebenwirkungen waren aber auch mit diesem Dopaminagonisten häufiger als mit Levodopa. Diese Studien stimmen mit dem aus dem Tiermodell Vorhergesagten überein und stützen die Hypothese der kontinuierlichen dopaminergen Stimulation.

Kontinuierliche Levodopa-Verabreichung

Attraktiv wäre eine Applikation von Levodopa in kontinuierlicherer Weise, da so motorische Komplikationen verhindert werden könnten und gleichzeitig eine bessere Symptomkontrolle bei weniger Nebenwirkungen zu erwarten wäre. In der Tat konnte gezeigt werden, dass die kontinuierliche enterale Infusion von Levodopa zu gleichmässigeren Plasmaspiegeln und Reduktionen von Off-Perioden und Dyskinesien führt. Diese Verabreichungsform ist jedoch in der Praxis für die Patienten, noch dazu im Frühstadium, nicht praktikabel. Auch die bisher entwickelten galenischen Formen mit verzögerter Freisetzung (CR-Präparate) lassen immer noch eine hohe Variabilität der Levodopa-Blutkonzentrationen erkennen und scheinen so keine kontinuierliche Dopaminstimulation zu bieten, schreiben die Autoren.

COMT-Inhibitoren

Eine andere Strategie ist die Verlängerung der Levodopa-Halbwertszeit durch Kombination mit einem Catechol-O-Methyltransferase(COMT)-Inhibitor wie Entacapon (Comtan®). Dieser Wirkstoff reduziert den peripheren Abbau von Levodopa und verlängert so die Halbwertszeit auf ungefähr 2,25 Stunden. Bei Parkinsonpatienten, die unter motorischen Fluktuationen leiden, verringert Entacapon die Off-Perioden. Beim selben Dosierungsintervall fluktuieren die Levodopa-Blutkonzentrationen unter Levodopa/Carbidopa plus Entacapon weniger als unter Levodopa/Carbidopa allein. Im MPTP-Primatenmodell traten mit dieser Dreierkombination signifikant weniger Dyskinesien auf als unter Levodopa/Carbidopa allein, bei vergleichbarer Besserung der Parkinsonsymptome. Auch diese tierexperimentelle Studie stützt somit die Hypothese, dass eine kontinuierliche dopaminerge Stimulation motorische Komplikationen verhindern kann.

Kontinuierliche dopaminerge Stimulation in der Praxis

Um diesem Konzept in der Praxis nachzuleben, ergeben sich somit folgende Möglichkeiten: Junge Parkinsonpatienten sollten zunächst mit einem lang wirkenden Dopaminagonisten behandelt werden. Sind die Symptome so nicht länger zu kontrollieren, sollten Levodopa/Carbidopa plus Entacapon hinzugefügt werden. Patienten, die keine guten Kandidaten für eine Dopaminagonisten-Behandlung sind – beispielsweise ältere Parkinsonpatienten und solche mit kognitiver Beeinträchtigung –, könnten bei Therapiebedürftigkeit von Anfang an die Dreierkombination Levodopa/Carbidopa plus COMT-Inhibitor erhalten.

Ein jetzt auch in der Schweiz erhältliches Kombinationspräparat (Stalevo®) vereinfacht diese Therapie. Es ist in drei verschiedenen Dosierungskombinationen erhältlich. Diese Kombinationsbehandlung, so hoffen die Autoren, müsste den Vorteil des grössten therapeutischen Nutzens bei geringsten kurzfristigen Nebenwirkungen mit demjenigen einer selteneren Verursachung motorischer Komplikationen im weiteren Verlauf verbinden. ●

Robert A. Hauser (Parkinson's Disease and Movement Disorders Center, Departments of Neurology, Pharmacology, and Experimental Therapeutics, University of South Florida and Tampa General Healthcare, Tampa/USA) et al.: The future of levodopa therapy for Parkinson's disease. Medscape Neurology & Neurosurgery 2003; 5 (2).

www.medscape.com/viewarticle/461625 (Zugriff am 10. Mai 2004).

Halid Bas

Interessenlage: R.H. sowie die beiden Koautoren deklarieren finanzielle Beziehungen mit einer langen Reihe von Pharmafirmen, die im Neurologiebereich tätig sind.