

# Reduktion der Wearing-off-Symptomatik unter der Behandlung mit Levodopa, Carbidopa und Entacapon (Stalevo®)

K. O. Brose

## *Reduction of the Wearing-Off Time Under the Treatment with Levodopa, Carbidopa and Entacapon*

### Zusammenfassung

Standard in der Parkinson-Therapie ist nach wie vor die Verwendung von Levodopa in Kombination mit einem peripheren Decarboxylasehemmer. Zu den größten Schwierigkeiten in der Anwendung zählt das im Krankheitsverlauf auftretende vorzeitige Nachlassen der Wirkdauer, das so genannte Wearing-off. Durch die zusätzliche Inhibition des zweiten Hauptabbauweges von Levodopa durch den COMT-Hemmer Entacapon kann die Wirkdauer wieder verlängert und damit eine Reduktion der Wearing-off-Symptome erreicht werden. In dem vorliegenden Fallbeispiel wird von einem Patienten berichtet, der unter motorischen Wearing-off-Symptomen und Dyskinesien litt. Die durchschnittliche tägliche Off-Zeit betrug etwa drei Stunden. Zusätzlich traten eine Reduktion des Kurzzeitgedächtnisses und depressive Episoden auf. Aufgrund der starken Wearing-off-Symptomatik wurde der Patient auf das Kombinationspräparat Stalevo® (Levodopa, Carbidopa, Entacapon) umgestellt und der Dopaminagonist reduziert. Dadurch verringerte sich die durchschnittliche tägliche Off-Zeit auf etwa eine Stunde und die Wearing-off-Symptome nahmen deutlich und anhaltend ab. Besonders vorteilhaft war bei diesem Patienten die Anwendung von Stalevo®, da das Kombinationspräparat die Tabletteneinnahme vereinfacht und zu einer besseren Compliance führte.

### Abstract

The standard of treatment in Parkinson's disease is the use of levodopa in combination with a dopa-decarboxylase inhibitor. One of the major difficulties in use is the development of wearing-off during the course of disease, due to a reduced duration of action of levodopa. By additional inhibition of the second metabolic pathway of levodopa with the COMT-inhibitor entacapone, the duration of action can be prolonged and symptoms of wearing-off can be reduced. The present case report describes a patient who suffered from severe motor fluctuations and dyskinesias. Mean daily off-time was approximately three hours. Additionally the patient showed a reduction in short term memory and depressive episodes. Because of the severe symptoms of wearing-off medication was changed to Stalevo®, a combination tablet of levodopa, carbidopa and entacapone. This led to a significant and prolonged reduction of wearing-off symptoms and of mean daily off-time to approximately one hour. In this patient the use of the combination tablet Stalevo® was most favourable because it simplified tablet intake and improved compliance.

### Einleitung

Der M. Parkinson ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen. Seit der Einführung von Levodopa in die Behandlung konnte die Lebensqualität der Parkinson-Patienten bedeutend verbessert werden. Unverändert stellt Levodopa den Stan-

dard in der Therapie dar, wenngleich mehrere Medikamente mit anderen Wirkmechanismen das Spektrum in der Behandlung erheblich erweitert haben.

Der Einsatz von Levodopa bringt jedoch einige Schwierigkeiten mit sich. Zu den wichtigsten gehört das Auftreten von Wearing-

#### Korrespondenzadresse

Dr. K. Olaf Brose, FA für Neurologie und Psychiatrie · Schloßweide 13 · 28857 Syke  
E-mail: dr.brose@nervendarzt-online.com

#### Bibliografie

Akt Neurol 2005; 32, Supplement 5: S308 – S310 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
DOI 10.1055/s-2005-866951  
ISSN 1437-2754

off-Symptomen. Wearing-off ist definiert als vorzeitiges Nachlassen der Medikamentenwirkung, sodass im Tagesverlauf bereits vor der regulären nächsten Medikamenteneinnahme erneut Symptome auftreten oder stärker ausgeprägt sind. Dabei kann es sich nicht nur um die typischen motorischen Symptome wie Tremor und Bradykinesie handeln, sondern auch um nichtmotorische Symptome wie Stimmungsänderung, Schmerzen und kognitive Beeinträchtigungen [1]. Eine weitere Spätkomplikation von Levodopa stellen Dyskinesien dar. Sie treten häufig zum Zeitpunkt der höchsten Levodopakonzentration als so genannte Peak-Dose-Dyskinesien auf. Ein wichtiges Ziel bei der Behandlung von Parkinson-Patienten ist es daher, eine Dosierung von Levodopa einzustellen, die sowohl hoch genug ist um ein Wearing-off zu vermeiden als auch niedrig genug, um keine Dyskinesien zu verursachen.

Grundsätzlich wird Levodopa peripher sehr schnell abgebaut. Die wichtigsten Enzyme hierfür sind die Dopa-Decarboxylase (DDC) und die Catechol-O-Methyltransferase (COMT). Die Hemmung der peripheren DDC durch Carbidopa oder Benserazid ist Teil der derzeit üblichen Therapiestrategie und hat eine Senkung der erforderlichen Levodopadosis um 75% zur Folge. Die gleichzeitige Hemmung der COMT durch Entacapon führt zu einem Anstieg der Plasmaeliminationshalbwertszeit um bis zu 85% [2]. Aus dem daraus resultierenden gleichmäßigeren Levodopaspiegel im Gehirn resultiert eine Verminderung der Wearing-off-Symptome und eine Vermeidung von Peak-Dose-Dyskinesien.

Die bewährten Wirkstoffe Levodopa, Carbidopa und Entacapon sind als Kombinationspräparat in Stalevo® in verschiedenen Dosierungen erhältlich. Dadurch wird die Medikamenteneinnahme vereinfacht und die Patient compliance erhöht.

Das vorliegende Fallbeispiel beschreibt einen Patienten, bei dem durch die Behandlung mit Levodopa, Carbidopa und Entacapon (Stalevo®) die Wearing-off-Symptome deutlich reduziert werden konnten.

## Fallbericht

### Anamnese

Bei dem 77-jährigen Patienten ist seit Mai 1997 ein rechtsbetonter M. Parkinson vom Tremordominanztyp bekannt. Bei einem Erkrankungsstadium von IV nach Hoehn u. Yahr leidet der Patient im Juli 2004 unter starken Wearing-off-Symptomen. Vorherrschend sind dabei eine verminderte Beweglichkeit mit Dystonie sowie depressive Episoden. Die durchschnittliche tägliche Off-Zeit des Patienten beträgt etwa 180 min. Auch Dyskinesien treten auf. Zusätzlich leidet der Patient unter Konzentrations- und Gedächtnisstörungen mit einer zunehmenden Reduktion des Kurzzeitgedächtnisses und pathologischen Untersuchungsergebnissen im Uhrentest, Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest und im MiniMental-Statustest. Er lebt mit seiner Ehefrau zu Hause. Da die Ehefrau unter Lumbalgien leidet, ist der Patient in die Pflegestufe 1 eingestuft. Die Kontrolle der Medikamenteneinnahme erfolgt durch einen ambulanten Pflegedienst. An weiteren Erkrankungen sind ein Diabetes mellitus Typ II bekannt, der bereits zu einer leichten distal symmetrischen Polyneuropathie geführt hat.

### Sonstiger neurologischer Befund

Im Bereich der Hirnnerven finden sich keine Auffälligkeiten. Die Muskeleigenreflexe sind an der oberen und unteren Extremität seitengleich auslösbar. Die Sensibilität ist an der oberen Extremität unbeeinträchtigt. Unterhalb der Kniegelenke findet sich eine Reduktion des Vibrationsempfindens im Sinne einer Polyneuropathie.

### Bisherige Therapie

Die bisherige Therapie des M. Parkinson besteht aus 100 mg Levodopa/25 mg Benserazid 4-mal täglich, Cabergolin 6 mg morgens und Biperiden 2 mg einmal am Tag. An zusätzlichen Medikamenten nimmt der Patient Azetylsalicylsäure, Metformin und Paroxetin ein.

### Diagnosen

- M. Parkinson vom Tremordominanztyp, Stadium IV nach Hoehn u. Yahr,
- Demenzielles Syndrom,
- Diabetes mellitus Typ II,
- Diabetische Polyneuropathie.

### Therapie und Therapieverlauf

Aufgrund der starken Wearing-off-Symptomatik und für eine bessere Compliance und Handhabbarkeit der Therapie wurde der Patient auf ein Kombinationspräparat aus Levodopa 100 mg, Carbidopa 25 mg und Entacapon 200 mg (Stalevo®) umgestellt. Der Patient erhielt damit eine gleich bleibende Tagesdosis von 400 mg Levodopa. Die Dosierung von Cabergolin wurde von 6 auf 4 mg reduziert und Biperiden wurde abgesetzt.

Unter dieser Therapie nahmen die Wearing-off-Symptome innerhalb von fünf Wochen deutlich ab (vgl. Abb. 1). Die durchschnittliche tägliche Off-Zeit verringerte sich auf ca. 60 min und die Dyskinesien sistierten. Der Allgemeinzustand des Patienten verbesserte sich deutlich.

Im Verlauf von zehn Monaten blieb das Befinden des Patienten auf einem konstant guten Niveau. Es war keine weitere Dosisanpassung der Parkinson-Medikation nötig.

### Diskussion

Der Patient litt unter einem vorzeitigen Nachlassen der Medikamentenwirkung bei bereits mehrjähriger Therapie mit Levodopa. Neben einer Wearing-off-Symptomatik kam es zu einer durchschnittlichen täglichen Off-Zeit von drei Stunden. Da bei dem Patient jedoch bereits Dyskinesien auftraten, war eine weitere Erhöhung der Levodopadosis nicht möglich. Bei der Therapieumstellung auf Stalevo® konnte eine gute Reduktion der Wearing-off-Symptome erreicht werden. Obwohl die Gesamtdosis an Levodopa nicht reduziert wurde, verschwanden die Dyskinesien. Wahrscheinlich ist dies durch das gleichmäßigere Anfluten und eine Verminderung der Spitzenkonzentration von Levodopa im Gehirn bedingt. Außerdem konnte eine Reduktion der Off-Zeit von 3 auf 1 Stunde pro Tag erreicht werden.

In mehreren Studien wurde die Wirksamkeit von Entacapon bei Patienten mit Wearing-off-Symptomatik nachgewiesen. Die

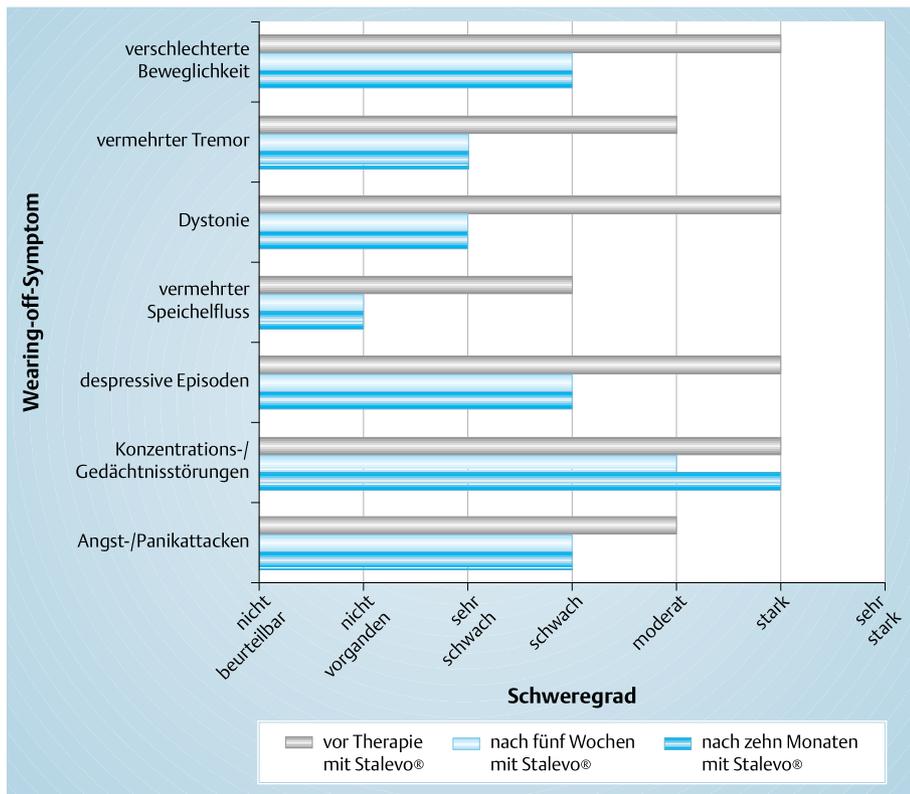


Abb. 1 Schweregrad der Wearing-off-Symptome im Verlauf unter der Therapie mit Stalevo®.

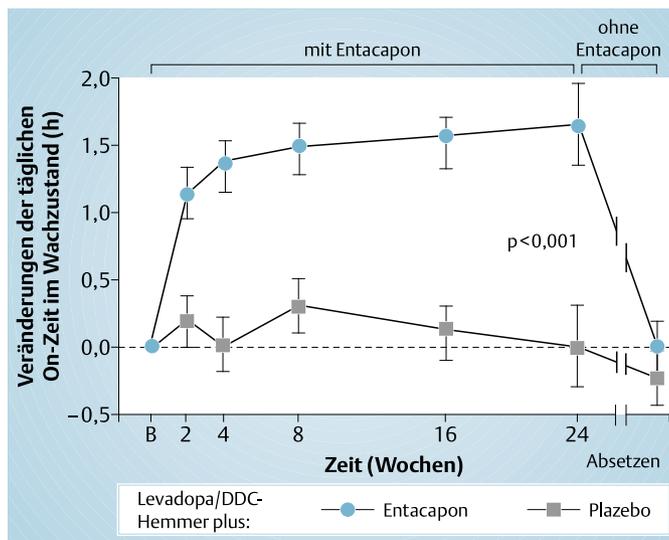


Abb. 2 Zunahme der On-Zeit unter Entacaponbehandlung in der Nomecomt-Studie (nach [3]). Während des Behandlungszeitraums war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen signifikant ( $p < 0,001$ ).

skandinavische Nomecomt Study Group fand eine signifikante Zunahme der On-Zeit und eine Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten, die zusätzlich zur Medikation mit Levodopa/DDC-Hemmer noch den COMT-Hemmer erhielten (vgl. Abb. 2) [3]. Die Verträglichkeit von Entacapon wurde als gut beurteilt. Eine offene Studie an 899 Parkinson-Patienten mit Wearing-off-Symptomen aus Italien bestätigte die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten durch die Zugabe von Entacapon zur Therapie mit Levodopa/DDC-Hemmern unabhängig von der Höhe der Levodopadosierung [4].

Für das Kombinationspräparat aus Levodopa, Carbidopa und Entacapon (Stalevo®) wurde die Bioäquivalenz zur konventionellen Gabe von Levodopa/Carbidopa plus zusätzlicher Gabe von Entacapon nachgewiesen [5]. Die Sicherheit des Präparates und die erfolgreiche Umstellung von einer herkömmlichen Levodopa/Carbidopa-Kombination auf die 3fach-Kombination Stalevo® bei Parkinson-Patienten mit Wearing-off-Symptomen wurde in einer offenen Multizenterstudie in den USA gezeigt [6].

Das Kombinationspräparat Stalevo® bietet den Vorteil der einfacheren Medikamenteneinnahme, da Entacapon nicht als einzelne Tablette zusätzlich eingenommen werden muss. Dies erhöht die Compliance der Patienten und gewährleistet die regelmäßige und gleichzeitige Einnahme der drei Wirkstoffe.

## Literatur

- Witjas T, Kaphan E, Azulay JP et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002; 59: 408–413
- Nutt JG, Woodward WR, Beckner RM et al. Effect of peripheral catechol-O-methyltransferase inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients. *Neurology* 1994; 44: 913–919
- Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. Nomecomt Study Group. *Neurology* 1998; 51: 1309–1314
- Onofrj M, Thomas A, Vingerhoets F et al. Combining entacapone with levodopa/DDCI improves clinical status and quality of life in Parkinson's Disease (PD) patients experiencing wearing-off, regardless of the dosing frequency: results of a large multicentre open-label study. *J Neural Transm* 2004; 111: 1053–1063
- Hauser RA. Levodopa/carbidopa/entacapone (Stalevo). *Neurology* 2004; 62: S64–71
- Koller W, Guarnieri M, Hubble J et al. An open-label evaluation of the tolerability and safety of Stalevo® (carbidopa, levodopa and entacapone) in Parkinson's disease patients experiencing wearing-off. *J Neural Transm* 2005; 112: 221–230