

## Zusammenfassung

Die Kombination von Levodopa und einem peripheren Dopa-Decarboxylase-Hemmer ist die wirksamste Therapie des M. Parkinson. Zu den typischen Komplikationen der Behandlung zählt die Entwicklung von Wearing-off bzw. Dyskinesien und On-Off-Fluktuationen, die alle auf das vorzeitige Nachlassen der Medikamentenwirkung bzw. die Schwankungen der Levodopakonzentration zurückgeführt werden können. Die zusätzliche Hemmung der Catechol-O-Methyl-Transferase durch Entacapone vermindert die Spiegelschwankungen von Levodopa und ist daher geeignet, motorische Fluktuationen wirksam zu behandeln. Mit dem Kombinationspräparat Stalevo® (Levodopa, Carbidopa, Entacapone) wird die regelmäßige Einnahme der Wirkstoffe vereinfacht. In diesem Fallbeispiel wird von einer Patientin berichtet, bei der durch die Umstellung der Medikation auf Stalevo® die belastenden Wearing-off-Symptome deutlich vermindert werden konnten. Außerdem konnte eine Erhöhung der Levodopadosis und damit ein erhöhtes Risiko von Dyskinesien verhindert werden. Die kontinuierliche dopaminerge Stimulation, die durch die Zugabe von Entacapone erreicht wird, ist möglicherweise auch in der Lage, dem Auftreten von motorischen Komplikationen vorzubeugen.

## Abstract

The combination of levodopa and a peripheral dopa-decarboxylase-inhibitor is the most powerful therapy of Parkinson's disease. Typical complications of this treatment are the development of wearing-off respectively dyskinesias and on-off-fluctuations, which all can be attributed to the loss of drug effect respectively to fluctuation of the levodopa concentration. The additional inhibition of catechol-o-methyl-transferase with entacapone can reduce levodopa-level fluctuations and is qualified to effectively treat motor complications. The combination tablet Stalevo® (levodopa, carbidopa, entacapone) facilitates the regular intake of the active agents. In this case report the change of medication to Stalevo® reduced markedly the burdening wearing-off symptoms in a female patient. An increase of levodopa-dosis and the following increase of risk of dyskinesias could be avoided. The continuous dopaminergic stimulation, which is achieved by additional use of entacapone may possibly be able to prevent the development of motor complications.

## Einleitung

Levodopa ist nach wie vor das wirksamste Medikament in der Behandlung des M. Parkinson. Es kann alle Kardinalsymptome (Tremor, Rigor, Akinese und die Störung der Stellreflexe) deutlich bessern. Durch die Hemmung des peripheren Abbaus durch die

Dopa-Decarboxylase (DDC), die zum Standard in der Therapie gehört, kann die Wirkung von Levodopa deutlich gesteigert und das Auftreten von Nebenwirkungen wie Übelkeit und orthostatischer Hypotonie reduziert werden. Die größten Schwierigkeiten in der Therapie mit Levodopa liegen in den schwankenden Blutspiegeln begründet.

### Korrespondenzadresse

Bertold Klemperer, Facharzt für Neurologie und Psychiatrie · Bahnhofsallee 3 · 31134 Hildesheim · E-mail: neuromed@vr-web.de

### Bibliografie

Akt Neurol 2005; 32, Supplement 5: S299 – S301 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
DOI 10.1055/s-2005-866978  
ISSN 1437-2754

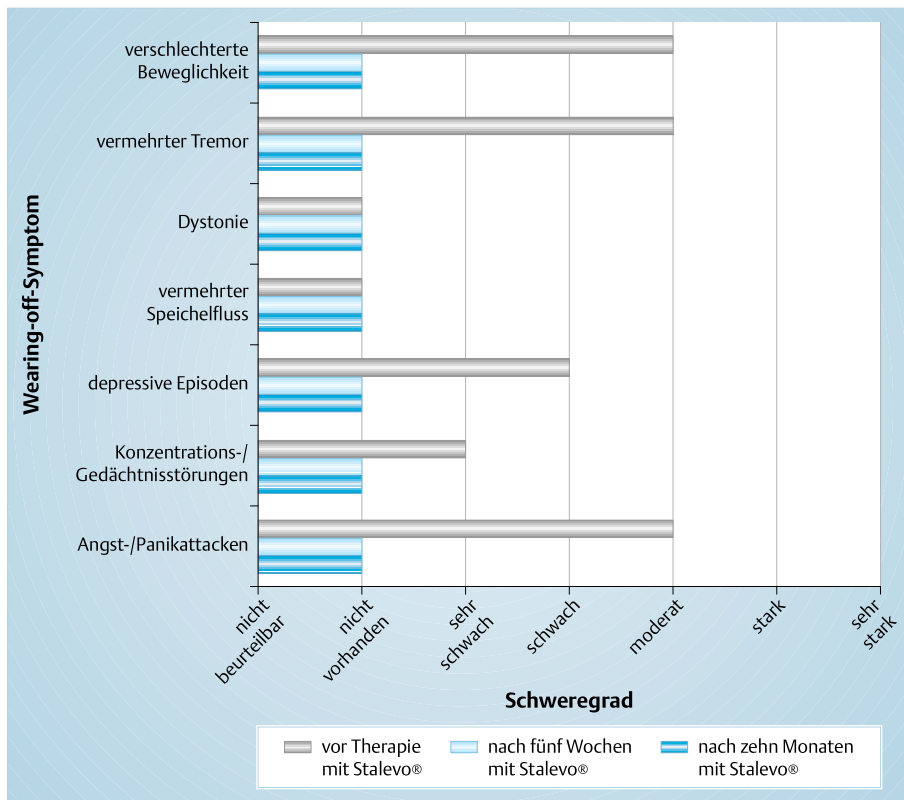


Abb. 1 Veränderung des Schweregrads der Wearing-off-Symptome im Verlauf unter der Therapie mit Stalevo®.

Bei bis zu 50% aller Patienten tritt binnen fünfjähriger Levodopatherapie ein Wearing-off auf [1]. Wearing-off bezeichnet eine Verkürzung der Wirkdauer von Levodopa und ist gekennzeichnet durch das Wiederauftreten von Symptomen vor der nächsten vorgesehenen Levodopaeinnahme. Dyskinesien treten hingegen oft zum Zeitpunkt der höchsten Levodopakonzentration auf. Darüber hinaus kommt es im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zu On-Off-Fluktuationen mit plötzlichen Übergängen von guten Phasen zu Hypo- oder Hyperkinesien. Diese zeigen meist keinen zeitlichen Zusammenhang zu der Einnahme von Levodopa.

Durch die Hemmung der Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT), dem zweiten wichtigen Enzym des Levodopaabbaus, können die spiegelabhängigen Komplikationen der Levodopatherapie wirksam behandelt werden, wie mehrere klinische Studien gezeigt haben [2,3]. Entacapon verhindert die Umwandlung von Levodopa zu 3-O-Methyldopa, das an der Blut-Hirn-Schranke mit Levodopa konkurriert. Die Bioverfügbarkeit von Levodopa wird erhöht und die Spiegelspitzen werden abgeflacht.

Die gemeinsame Einnahme von Levodopa, dem peripheren DDC-Hemmstoff und dem COMT-Hemmer wird durch das Kombinationspräparat Stalevo® vereinfacht. Es ist in verschiedenen Dosierungen von Levodopa und Carbidopa in einem definierten Verhältnis erhältlich und enthält zusätzlich die empfohlene Dosierung von Entacapon (200 mg).

Die hier beschriebene Patientin wurde aufgrund des vorzeitigen Nachlassens der Wirkung von einem Standard-Levodopa-Präparat auf Stalevo® umgestellt.

## Fallbericht

### Anamnese

Die 64-jährige Patientin D. E. leidet seit vier Jahren unter einem M. Parkinson. Die vorherrschenden Symptome sind ein rechtsbetonter Rigor und Akinesie. Die Patientin ist nicht berufstätig und lebt selbstständig zu Hause. Weitere Erkrankungen sind nicht bekannt.

### Neurologischer Befund

Im Bereich der Hirnnerven gibt es keine Auffälligkeiten. Die Patientin zeigt die typischen Symptome der Parkinson-Erkrankung: Hypomimie mit Salbengesicht, ein kleinschrittiges Gangbild, unsicheren Strichgang und ein reduziertes Mitschwingen der Arme. Es besteht ein mäßiger Rigor im Nacken und in beiden Armen mit einem rechtsbetonten Zahnradphänomen. Ein leichter Tremor der Hände ist ebenfalls rechts stärker ausgeprägt als links. Die Sensibilität ist nicht beeinträchtigt, Paresen liegen nicht vor.

Seit einiger Zeit wird eine Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik beobachtet. Es kommt zu einer durchschnittlichen täglichen Off-Zeit von etwa 50 Minuten. Dyskinesien treten nicht auf. Die Patientin leidet jedoch aufgrund der vorzeitig nachlassenden Medikamentenwirkung unter moderat ausgeprägten Wearing-off-Symptomen, vor allem in Form von verschlechterter Beweglichkeit und vermehrtem Tremor. Zusätzlich treten Angst- und Panikattacken auf.

Die Medikation besteht zu diesem Zeitpunkt aus Levodopa 100 mg/Benserazid 25 mg dreimal am Tag und Cabergolin 4 mg zweimal am Tag.

## Diagnose

M. Parkinson vom akinetisch rigiden Typ, Stadium III nach Hoehn & Yahr.

## Therapie und Verlauf

Aufgrund der zunehmenden Zustandsverschlechterung wird eine Anpassung der Medikation vorgenommen. Statt einem Standardpräparat mit Levodopa und Benserazid erhält die Patientin nun das neue optimierte Levodopa mit Carbidopa und Entacapone (Stalevo®). Die Tagesdosis von 300 mg Levodopa kann beibehalten werden, ebenso wie die Gabe von Cabergolin. Unter dieser Medikation treten nach Angaben der Patientin bei der Nachuntersuchung nach fünf Wochen keinerlei Wearing-off-Symptome mehr auf (Abb. 1). Ebenfalls kommt es nicht mehr zu Off-Phasen. Der Therapieerfolg und die Verträglichkeit sind als sehr gut zu beurteilen. Der Allgemeinzustand der Patientin ist im Vergleich zum Ausgangsbefund sehr viel besser. Die Gabe von Stalevo® wird seit nunmehr elf Monaten unverändert fortgesetzt und zeigt nach wie vor gute Erfolge. Es sind keine erneuten Wearing-off-Symptome oder Off-Zeiten mehr aufgetreten, sodass eine erneute Anpassung der Medikation bisher nicht notwendig geworden ist.

## Diskussion

Die Patientin litt bereits nach nur vierjähriger Levodopatherapie unter belastenden Wearing-off-Symptomen. Die Umstellung der Medikation auf Stalevo® konnte das Wearing-off und die durchschnittliche tägliche Off-Zeit auf null reduzieren und führte zu einer deutlichen Verbesserung des Allgemeinzustandes.

Besonders Patienten mit relativ frühem Beginn einer Parkinson-Erkrankung sind gefährdet, motorische Komplikationen zu entwickeln [4]. Neben Wearing-off treten häufig auch Peak-dose-Dyskinesien auf. Bei der beschriebenen Patientin ist es allerdings

bisher noch nicht dazu gekommen. Durch die Therapieumstellung konnte eine Erhöhung der Levodopadosis vermieden werden, die ein Risiko für die Entwicklung von Dyskinesien darstellt.

Für das Auftreten von Levodopa-assoziierten motorischen Komplikationen wird unter anderem die pulsatile Form der Levodopatherapie verantwortlich gemacht [5]. Durch eine kontinuierliche dopaminerge Stimulation im frühen Stadium der Therapie könnte das Auftreten dieser Spätkomplikationen verzögert werden. Ein möglicher Ansatz ist die frühe Therapie mit der Kombination aus Levodopa, DDC-Hemmer und COMT-Hemmer. Tierexperimentelle Untersuchungen konnten zeigen, dass durch Entacapone die Inzidenz von Dyskinesien vermindert wird, was auf einen gleichmäßigeren Wirkspiegel von Levodopa zurückgeführt wird [6]. Ob man bei Parkinson-Patienten die Entwicklung von motorischen Spätkomplikationen vermindern oder sogar vermeiden kann, wird derzeit in der STRIDE-PD-Studie untersucht.

## Literatur

- <sup>1</sup> Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP patients requiring levodopa. *Ann Neurol* 1996; 39: 37–45
- <sup>2</sup> Schrag A. Entacapone in the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2005; 4: 366–370
- <sup>3</sup> Kupsch A, Trottenberg T, Bremen D. Levodopa therapy with entacapone in daily clinical practice: results of a post-marketing surveillance study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 115–20
- <sup>4</sup> Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Mov Disord* 2005; 20, Suppl 11: S11–16
- <sup>5</sup> Stocchi F, Olanow CW. Continuous dopaminergic stimulation in early and advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62, 1 Suppl 1: S56–63
- <sup>6</sup> Smith LA, Jackson MJ, Al-Barghouthy G et al. Multiple small doses of levodopa plus entacapone produce continuous dopaminergic stimulation and reduce dyskinesia induction in MPTP-treated drug-naïve primates. *Mov Disord* 2005; 20: 306–314