

Enterale Levodopa – «letzter Strand» für Parkinsonpatienten?

Bereits vor einem Vierteljahrhundert haben Hardie, Lees und Stern die erste Erfahrung mit einer kontinuierlichen i.v.-Infusion von Levodopa bei M. Parkinson publiziert [1]. Dass dieses «Wundermedikament» nicht perfekt war, wurde bereits kurz nach der Einführung festgestellt: Das therapeutische Fenster von Levodopa wurde durch das Auftreten von Dyskinesien eingeschränkt und seine Wirkungsdauer progressiv verkürzt. Beide Phänomene sind zum grossen Teil pharmakokinetisch zu erklären. Die sehr hohen Plasmaspiegel nach oraler Levodopa-Verabreichung sowie die reduzierte intraneuronale Speicherung des damit produzierten Dopamins hätten dann durch die kontinuierliche Verabreichung optimaler Dosierungen verbessert werden müssen [2]. Die klinischen Resultate waren in der Tat hervorragend und wurden in den folgenden Jahren von anderen Gruppen bestätigt. Wieso trat also parenterales Levodopa nicht in die klinische Routine ein? Das Problem lag bei ihrer Löslichkeit. In isotonischer NaCl-Lösung beträgt die maximale Konzentration lediglich 2 mg/ml – die Betroffenen müssten also etwa einen Liter Lösung und eine voluminöse Pumpe herumtragen. Zudem ist eine intravenöse Therapie auf Dauer nicht praktikierbar. Als Alternative wurde die subkutane Infusion von Dopaminagonisten ausprobiert [3, 4]. Das Ergotderivat Lisurid wurde aber in dieser Form nie auf den Markt gebracht. Mehr Glück hatte Apomorphin, das bereits als Emetikum zugelassen war und immer noch eine valide therapeutische Option für Menschen mit schweren motorischen Fluktuationen ist.

Trotzdem blieb der Wunsch nach der potenteren und besser verträglichen Levodopa-Infusion bestehen. Es wurde bald bewiesen, dass konstante Spiegel auch durch eine enterale Verabreichung erreicht werden konnten [5], das Problem des grossen Volumens wurde aber erst mit Levodopa-Methylester gelöst. Dieses bis zu 500 mg/ml konzentrierbare Medikament wurde in Italien jahrelang für die kontinuierliche enterale Therapie von Schwerbetroffenen angewendet, auf dem Markt aber nur als Brausetablette eingeführt. Im letzten Jahrzehnt wurde endlich ein Gel von Levodopa/Carbidopa verfügbar, zusammen mit einem System, das die enterale Verabreichung ermöglicht. Ein zusätzlicher Vorteil ist, dass das Gel, im Gegensatz zum Levodopa-Methylester, den nicht unbedenklichen Methylalkohol im Darm nicht freisetzt. Die enterale Therapie des M. Parkinson ist aber invasiv und für die Betroffenen sicher schwieriger als die Tabletteneinnahme. Und heute gibt es mit der funktionellen Neurochirurgie eine valide Alternative, um schwere motorische Fluktuationen erfolgreich zu kontrollieren; ihre Indikation ist aber z.B. bei kognitiven oder psychiatrischen Beschwerden eingeschränkt, zudem wird die Tiefhirnstimulation nicht von jedem Patienten akzeptiert. Für wen ist dann die enterale Levodopa-Infusion geeignet?

In dieser Ausgabe des SANP wird die bisher grösste Erfahrung mit enteraler Levodopa-Infusion in der Schweiz beschrieben. In dieser unkontrollierten Studie zeigt Lisitchkina, im Einklang mit der internationalen Literatur, dass die Lebensqualität von schwer betroffenen Parkinsonpatienten durch diese Methode deutlich verbessert wird. Der Hauptbefund war eine wesentliche Verlängerung der On-Zeit. Die Dauer der Dyskinesien hingegen blieb unverändert. Wird aber die On-Zeit ohne Dyskinesien berücksichtigt, fällt deren Verlängerung um ca. 150% auf (von 4 auf 10 Std., gerechnet über 16 Wach-Std.), was für die Lebensqualität der Betroffenen einen grossen Gewinn darstellt. Die in dieser und anderen Studien beschriebene Verbesserung nichtmotorischer (vor allem psychiatrischer) Symptome leistete einen zusätzlichen Beitrag an die Erweiterung des therapeutischen Fensters. Wahrscheinlich wurde die Verabreichung einer genug wirksamen Dosis erst durch diesen positiven Effekt der Infusion möglich. In der Tat weist der hohe durchschnittliche UPDRS-III-Score darauf hin, dass einige Patienten unter oraler Therapie unterdosiert werden mussten.

So zeigt diese Arbeit, dass die kontinuierliche enterale Verabreichung von Levodopa/Carbidopa-Gel wirksam ist. Aber leider ist sie zurzeit – trotz Stellungnahme der SNG und von Parkinson Schweiz – noch nicht kassenzulässig. Grund für die Zurückhaltung der Behörden sind wahrscheinlich die sehr hohen Kosten im Vergleich zur oralen Levodopatherapie. Wie die Studie von Lisitchkina beweist, ist aber die Indikation für diese invasive Behandlung auf Patienten mit fortgeschrittenem Parkinson beschränkt, bei denen die Möglichkeiten der oralen und transdermalen Therapie ausgeschöpft sind und für die eine DBS und eine Apomorphin-Infusion nicht in Frage kommen. Wir können nur hoffen, dass dieser kleinen Patientenpopulation diese wirksame therapeutische Möglichkeit nicht länger vorenthalten wird.

*Dr. med. Fabio Baronti,
Klinik Bethesda Tschugg*

Literatur

- 1 Hardie RJ, Lees AJ, Stern GM. On-off fluctuations in Parkinson's disease. A clinical and neuropharmacological study. *Brain*. 1984;107:487–506.
- 2 Chase TN, Baronti F, Fabbrini G, Heuser U, Juncos JL, Mouradian MM. Rationale for continuous dopaminomimetic therapy of Parkinson's disease. *Neurology*. 1989;39:7–10.
- 3 Obeso JA, Luquin MR, Martínez Lage JM. Intravenous lisuride corrects oscillations of motor performance in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1986;19:31–5.
- 4 Obeso JA, Grandas F, Vaamonde J, Rosario Luguin M, Martínez-Lage JM. Apomorphine infusion for motor fluctuations in Parkinson's disease. *Lancet*. 1987;1:1376–7.
- 5 Syed N, Murphy J, Zimmerman T Jr, Mark MH, Sage JL. Ten years' experience with enteral levodopa infusions for motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1998;13:336–8.