

Tolcapon – Pharmakologie und klinische Anwendung

Horst Baas, Hanau

Tolcapon ist ein reversibler Hemmstoff der Catechol-O-Methyltransferase (COMT). Als Adjuvans zur Therapie mit Levodopa erhöht es bei Parkinson-Patienten die Verfügbarkeit von Levodopa im Gehirn. Seine Wirksamkeit wurde in verschiedenen klinischen Studien nachgewiesen und zeigt sich vor allem als signifikante Besserung von motorischen Fluktuationen mit Verlängerung von On-Phasen und Verkürzung von Off-Phasen. Die Verträglichkeit ist generell gut, aufgrund einer potenziellen Hepatotoxizität ist Tolcapon allerdings nur als Mittel der zweiten Wahl zugelassen. Vorteilhaft ist es insbesondere für ältere Patienten mit einem erhöhten Psychoserisiko oder anderweitiger Unverträglichkeit von Dopaminagonisten.

Schlüsselwörter: Tolcapon, Parkinson-Krankheit, COMT-Inhibitoren, Therapie

Psychopharmakotherapie 2007;14:101–7.

Warum COMT-Inhibitoren?

Levodopa stellt auch heute, nach Einführung zahlreicher anderer Wirksubstanzen, noch das Medikament mit der besten klinischen Wirksamkeit auf die Motorik bei Parkinson-Patienten dar. Gleichzeitig besitzt Levodopa eine gute Akutverträglichkeit und einen rasch einsetzenden Wirkungseintritt. Die Langzeitanwendung von Levodopa ist allerdings beeinträchtigt durch, insbesondere bei jüngeren Patienten nach drei bis fünf Jahren Krankheitsdauer, häufig auftretende motorische Komplikationen. Die Inzidenz motorischer Komplikationen liegt bei etwa 10% pro Krankheitsjahr. Hier sind insbesondere *Wearing-off-Phänomene* mit einer zunehmend verkürzten Wirkungsdauer einzelner Levodopa-Dosen und *Dyskinesien* zu nennen. Die Wirkungsdauer einzelner Levodopa-Dosen kann in schweren Fällen auf ein bis zwei Stunden limitiert sein. Diese motorischen Langzeitkomplikationen bedeuten eine erhebliche Einschränkung für die Lebensqualität der Patienten und können in der Symptomatik die führende Rolle einnehmen.

Nach mehrjähriger Krankheitsdauer kommt es bei Parkinson-Patienten zu

einem zunehmenden Verlust der Speicherkapazität präsynaptischer Neuronen für Dopamin. Da Levodopa nur eine kurze Plasmaeliminationshalbwertszeit ($t_{el1/2}$) von ein bis zwei Stunden besitzt, schwanken die Dopamin-Konzentrationen am postsynaptischen Rezeptor in diesem Stadium, korrespondierend zu den aktuellen Levodopa-Konzentrationen im Plasma. Derartige Schwankungen der Dopamin-Konzentrationen am postsynaptischen Rezeptor konnten als wesentlicher pathogenetischer Faktor für die Entstehung motorischer Komplikationen identifiziert werden. Die physiologische kontinuierliche postsynaptische dopaminerge Rezeptorstimulation wird in diesem Stadium durch eine unphysiologische pulsatile Rezeptorstimulation ersetzt. Klinisch hat dies zur Folge, dass sich die Wirkungsdauer einzelner Levodopa-Dosen zunehmend verkürzt und ein *Wearing-off-Phänomen* auftritt. Zusätzlich können durch eine längerfristige pulsatile Rezeptorstimulation, über eine Dysregulation der nachgeschalteten Neuropeptide Dynorphin und Substanz P, zunehmend Dyskinesien generiert werden [5].

Wearing-off-Phänomene können durch zusätzliche Störungen der Levodopa-

Resorption weiter kompliziert werden. Levodopa wird als große neutrale Aminosäure nicht im Magen, sondern im Jejunum resorbiert. Die Levodopa-Resorption hängt somit unmittelbar von der Magenentleerungsgeschwindigkeit und von der gastral Motilität ab.

Eine Grundstrategie in der medikamentösen Langzeittherapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms besteht deshalb darin, nach Möglichkeit durch geeignete Medikamentenwahl eine *kontinuierliche postsynaptische Rezeptorstimulation* aufrechtzuerhalten und auf diesem Weg dem physiologischen Zustand möglichst nahe zu kommen. Dies kann sowohl durch die Verwendung lang wirksamer Dopaminagonisten als auch durch die Optimierung der Pharmakokinetik/Pharmakodynamik von Levodopa erreicht werden [8, 13, 34].

Bei Gabe von reinem Levodopa passieren nur etwa 1 bis 3% des oral verabreichten Wirkstoffs die Blut-Hirn-Schranke und gelangen nach intrazerebral. Sie werden dort zu Dop-

Priv.-Doz. Dr. med. Horst Baas, Klinik für Neurologie, Klinikum Stadt Hanau gGmbH, Leimstraße 20, 63450 Hanau, E-Mail: Horst_Baas@klinikum-hanau.de

amin decarboxyliert, der größte Teil peripheren Levodopa wird hingegen bereits extrazerebral in der Peripherie zu Dopamin decarboxyliert. Dopamin seinerseits kann die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren. Nach kombinierter Gabe mit einem *peripheren Decarboxylase-Inhibitor*, Carbidopa oder Benserazid, erhöht sich der Anteil von Levodopa, der die Blut-Hirn-Schranke passiert, auf etwa 10%. Der größte Teil von exogen verabreichtem Levodopa wird allerdings weiterhin in der Peripherie, jetzt mittels der *Catechol-O-Methyltransferase* (COMT), zu 3-O-Methyl-Dopa (3-OMD) metabolisiert und steht nicht mehr für die intrazerebrale Decarboxylierung zu Dopamin zur Verfügung. 3-OMD selbst ist pharmakologisch weitgehend unwirksam, hat aber eine lange Plasmaeliminationshalbwertszeit von rund 15 Stunden und konkurriert mit Levodopa um die Transportersysteme an der Blut-Hirn-Schranke. Hohe 3-OMD-Konzentrationen blockieren möglicherweise den Levodopa-Transport durch die Blut-Hirn-Schranke und vermindern somit die klinische Wirksamkeit von Levodopa. Durch die Blockade des COMT-gesteuerten Abbaupfades von Levodopa zu 3-OMD mithilfe eines COMT-Inhibitors kann das zerebrale Levodopa-Angebot an der Blut-Hirn-Schranke deutlich gesteigert und verbessert werden.

Der intrazerebrale Abbau von Dopamin erfolgt mittels Monoaminoxidase (MAO) B über Dihydroxyphenylsigsäure (DOPAC) und mittels COMT über 3-Methoxytyramin zum Endprodukt Homovanillinmandelsäure (HVA). Grundsätzlich kann deshalb über eine intrazerebrale COMT-Blockade ebenfalls eine Verstärkung der Levodopa-Wirkung erreicht werden.

Die COMT ist also sowohl am peripheren Abbaupfad von Levodopa als auch am zerebralen Abbaupfad von Dopamin beteiligt, so dass bei Hemmung der COMT eine Verbesserung der Levodopa/Dopamin-Wirkung erwartet werden kann.

Die COMT erfüllt eine zentrale Funktion in der Steuerung des Catecholamin-Abbaus und ist in zahlreichen Organen ver-

breitet. Frühe Versuche mit COMT-Inhibitoren wurden in präklinischen Studien entweder wegen ungenügender Wirksamkeit oder wegen hepatotoxischer Effekte abgebrochen und die Substanzen gelangten nicht in die klinische Prüfung [2, 14, 26, 29].

Tolcapon (Tasmar[®]) ist ein reversibler COMT-Inhibitor, der die Blut-Hirn-Schranke passiert und deshalb potenziell sowohl eine zentrale als auch eine periphere Wirksamkeit entfaltet. In der EU wurde Tolcapon nach erfolgreichem Abschluss der klinischen Prüfung im Jahre 1997 zur Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms mit einer Herstellerempfehlung zum Lebermonitoring zugelassen. Nach Berichten über das Auftreten von Fällen von Hepatotoxizität mit letalem Verlauf in drei Fällen aus den USA, bei denen allerdings kein Lebermonitoring durchgeführt worden war, wurde die Substanz 1998 in der EU wieder vom Markt genommen. In der Schweiz und in den USA verblieb Tolcapon mit präzisen Auflagen zu einem engmaschigen Lebermonitoring am Markt. Nachdem unter entsprechenden Auflagen in den Jahren 1998 bis 2004 bei rund 80 000 behandelten Patienten keine weiteren Fälle von Lebertoxizität aufgetreten waren, erfolgte 2005 eine Wiedergenehmigung in der EU mit engmaschigen Sicherheitsauflagen.

Pharmakokinetik von Tolcapon

Tolcapon wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, die t_{\max} beträgt etwa zwei Stunden (**Tab. 1**). Tolcapon besitzt eine lineare Kinetik bis zu einer Einzeldosis von 400 mg. Bei Verwendung höherer Dosen ab 400 bis 800 mg kommt es bei dreimal täglicher Gabe zu Akku-

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter (Mittelwerte) von Tolcapon (Einmalgabe) [nach 9]

	100 mg	200 mg
C_{\max}	4,6 mg/l	6,3mg/l
t_{\max}	1,7 h	1,8 h
AUC	12,2 mg x h/l	18,5 mg x h/l
$t_{1/2}$	2,0 h	2,1 h

mulationseffekten. Die Bioverfügbarkeit beträgt rund 65%, durch simultane Nahrungszufuhr kann sie um etwa 20% reduziert werden. Unterschiede der Pharmakokinetik zwischen Parkinson-Patienten und Gesunden bestehen nicht. Es bestehen keine Interaktionen mit dem Decarboxylaseinhibitor Carbidopa, die Konzentrationen von Benserazid und seinen Metaboliten können unter Tolcapon allerdings steigen.

Tolcapon wird zu 99% metabolisiert ausgeschieden. Der Hauptabbaupfad erfolgt über die Glucuronidierung zu 3-O- β -D-Glucuronsäure, zum geringeren Teil erfolgt eine Metabolisierung zu 3-O-Methyl-Tolcapon. Die Exkretion erfolgt zu 60% renal, zu 40% intestinal über die Fäzes. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit $t_{el1/2}$ ist mit zwei bis drei Stunden etwas länger als die Eliminationshalbwertszeit von Levodopa. Die Pharmakokinetik von Levodopa kann durch vorbestehende zirrhotische Leberschädigung beeinflusst werden. Bei renalen Funktionsstörungen sind keine relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik bekannt [9, 10, 19, 20, 25].

Pharmakokinetische Interaktionen

Die wichtigste, therapeutisch entsprechend wirksame und genutzte pharmakokinetische Interaktion besteht mit Levodopa. Die adjuvante Gabe von Tolcapon, zusätzlich zu Levodopa, führt zu einer signifikanten Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von Levodopa um das 1,1- bis 1,8-fache. Hierdurch erhöht sich bei gesunden Probanden die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve (AUC) von Levodopa um das 1,3- bis 2,1-fache. Die Spitzenkonzentration (C_{\max}) von Levodopa ist zumindest in der Einzeldosis-Kinetik nicht signifikant erhöht. Bei repetitiver hoch dosierter Gabe kann es zu Kumulationseffekten kommen. Tolcapon führt zu einer signifikanten Reduktion des 3-OMD-Spiegels mit Reduktion der AUC und C_{\max} von 3-OMD.

Der Effekt von Tolcapon auf die Levodopa-Pharmakokinetik ist weitgehend unabhängig von der verwendeten Le-

vodopa-Dosis. Bei Verwendung retardierter Levodopa-Präparationen sind die Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit und die Erhöhung der AUC durch Tolcapon allerdings nicht signifikant. Eine geringfügige Verlängerung der t_{\max} ist wahrscheinlich auf eine verlängerte Plateauphase der Levodopa-Konzentrationen infolge langsamerer Resorption ohne umschriebenen und definierten Konzentrationspeak zurückzuführen. In der Beeinflussung der übrigen pharmakokinetischen Parameter von Levodopa durch Tolcapon bestehen keine wesentlichen Unterschiede zwischen Standard-Levodopa und retardierten Darreichungsformen.

Im In-vitro-Versuch bestehen keine Interaktionen mit Cytochrom-P450-Isoenzymen. Eine leichte Zunahme von unerwünschten Wirkungen ist aber in Kombination mit Desipramin, einem Cytochrom-CYP2D6-Substrat, beschrieben. Es bestehen keine relevanten Interaktionen zwischen Tolcapon und anderen Medikamenten bezüglich der Proteinbindung. Tolcapon verdrängt in vitro andere Pharmaka mit hoher Proteinbindung (z. B. Digitoxin, Phenytoin) nicht aus der Proteinbindung. Es kommt zu keinen Interaktionen mit Carbidopa, die Benserazid-Konzentrationen steigen allerdings nach Gabe von Tolcapon (s. o.). Interaktionen mit Apomorphin, Noradrenalin, Dobutamin und anderen Catecholaminen sind aufgrund der ubiquitären Verteilung und der zentralen Funktion der COMT im Catecholamin-Stoffwechsel möglich [21–24, 31].

Pharmakodynamik

Tolcapon inhibiert die COMT-Aktivität in verschiedenen Geweben in unterschiedlichem Ausmaß. Eine 50%ige Inhibition wird in der Leber bei 770 nmol/l, in der Lunge hingegen erst bei einer Konzentration von 1 400 nmol/l erreicht. Tolcapon inhibiert bei Probanden in Dosierungen von 50 bis 800 mg die COMT in Erythrozyten. Die Inhibition ist reversibel, die t_{\max} für die Inhibition liegt in der Regel unter zwei Stunden. Das Ausmaß der COMT-Inhibition korrespondiert nichtlinear mit den Kon-

zentrationen von Tolcapon im Plasma. Tolcapon-Dosen von 200 mg bewirken eine über 80%ige COMT-Inhibition. Die Konzentration-Effekt-Beziehung ist durch ein inhibitorisches E_{\max} -Modell beschreibbar. Die EC_{50} liegt im E_{\max} -Modell dosisunabhängig bei etwa 1,3 µg/ml [7, 9, 10].

Tolcapon kann die Blut-Hirn-Schranke in einem geringen Umfang passieren. Experimentell fand sich in mehreren PET-Untersuchungen unter hohen Tolcapon-Dosierungen ein gesteigerter ^{18}F -Fluorodopa-Uptake als Hinweis auf eine zentrale Hemmung der COMT. In vergleichenden Untersuchungen mit anderen rein peripher wirksamen COMT-Inhibitoren war ein entsprechender Effekt nicht nachweisbar [6, 11, 18, 32]. Die klinische Relevanz dieser PET-Daten ist unklar. Die pharmakodynamischen Effekte von Tolcapon bei Parkinson-Patienten auf die Motorik beruhen wahrscheinlich überwiegend auf der peripheren COMT-Hemmung und der Veränderung der Pharmakokinetik von Levodopa. Ein klinisch relevanter Tolcapon-Effekt auf die Motorik durch eine zentrale COMT-Hemmung und einen hierdurch blockierten zerebralen Dopamin-Abbau konnte in einer Studie nicht nachgewiesen werden [4]. In anderen Studien fanden sich allerdings abweichend hiervon zum Teil auch Hinweise auf einen zerebralen Effekt von Tolcapon.

Insgesamt scheint somit zwar eine zentrale Aktivität von Tolcapon gegeben zu sein, diese hat aber wahrscheinlich keine klinische Relevanz für den Einfluss von Tolcapon auf die Motorik von Parkinson-Patienten.

Klinische Wirksamkeit bei Parkinson-Patienten

Patienten mit Fluktuationen

Es wurden zahlreiche Studien zur klinischen Wirksamkeit von Tolcapon sowohl an Parkinson-Patienten mit motorischen Fluktuationen als auch an Parkinson-Patienten mit stabiler motorischer Antwort durchgeführt.

Der Anstieg der Bioverfügbarkeit von Levodopa unter adjuvanter Gabe von

Tolcapon führt zu einer klinischen Verstärkung der Levodopa-Wirkung bei Parkinson-Patienten. Bei Einzeldosisgabe von Tolcapon, mit oder ohne zusätzliche Gabe von Selegilin, kommt es zu einer Verlängerung der On-Zeiten bei fluktuierenden Patienten und auch zu einer Verbesserung von Einzelsymptomen wie Feinmotorik, Gang und Tremor. Das motorische Ansprechen auf eine Einzeldosis Levodopa, gemessen mit der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-Skala), wird unter Tolcapon signifikant verlängert.

Zur Wirkung bei Patienten mit motorischen Fluktuationen liegen neben Pilotstudien mehrere größere kontrollierte, doppelblinde Studien vor. Untersucht wurde Tolcapon versus Placebo als Adjuvans zu Levodopa. In die Studien eingeschlossen wurden jeweils Patienten mit klar definierten vorhersehbaren („predictable“) Wearing-off-Fluktuation. Die verblindete Behandlungsdauer lag in den Studien zwischen drei Wochen und drei Monaten mit anschließenden Follow-up-Zeiten bis zu einem Jahr. Studienendpunkte waren in der Regel Änderungen der jeweiligen On/Off-Zeiten im Vergleich zum Ausgangsstatus. Sekundäre Endpunkte waren Reduktion von Levodopa-Dosis und Anzahl der Levodopa-Einnahmezeiten sowie Veränderungen in den einzelnen UPDRS-Scores. Ergänzend wurden zum Teil Daten zur Lebensqualität (PDQ39 und SIP [Sickness impact profile]) erhoben.

In den Studien verlängerte die adjuvante Gabe von 100 bis 200 mg Tolcapon bei dreimal täglicher Gabe die On-Zeiten kumulativ um etwa zwei Stunden, das entspricht etwa 10 bis 15% der Wachezeit. Die Off-Zeiten wurden korrespondierend hierzu ebenfalls um kumulativ zwei Stunden verkürzt, allerdings erreichte in zwei Studien diese Verkürzung der Off-Zeiten kein Signifikanzniveau. Der klinische Effekt mit Verbesserung der Fluktuationen setzte in allen Studien rasch innerhalb weniger Tage ein. Korrespondierend zur klinischen Verbesserung wurde die Levodopa-Tagesdosis um 10 bis 20% reduziert, die Anzahl der Einnahmezeiten von Levodopa re-

Tab. 2. Klinische Studien an Parkinson-Patienten mit Fluktuationen, Tolcapon vs. Plazebo (*p<0,05, **p<0,01)

Autor	Tolcapon-Dosis	Δ On-Zeit	Δ Off-Zeit	Δ Levodopa-Dosis
Myllylä et al. 1997	Plazebo	-2,1 %	-0,7 %	-0
	50 mg	+10 %*	-6 %	-7 %
	200 mg	+13 %**	-11 %*	-11 %**
	400 mg	+9 %*	-7 %	-2 %
Rajput et al. 1997	Plazebo	k.A.	-1,4 h	-2 %
	100 mg	k.A.	-2,3 h**	-21 %**
	200 mg	k.A.	-3,2 h	-24 %**
Baas et al. 1997	Plazebo	-0,7 %	-4,2 %	-4 %
	100 mg	+11 %**	-12,7 %*	-16 %*
	200 mg	+11 %**	-10 %	-18 %**
Kurth et al. 1997	Plazebo	k.A.	-0,4 %	-3 %
	50 mg	k.A.	-16,6 %**	-15 %**
	200 mg	k.A.	-16 %**	-26 %**
	400 mg	k.A.	-18 %**	-23 %**
Adler et al. 1998	Plazebo	+0,3 h	-0,3 h	0
	100 mg	+2,1 h**	-2,0 h**	-23 %**
	200 mg	+2,3 h**	-2,5 h**	-29 %**

duzierte sich im Mittel um 0,5 bis 1 pro Tag (Tab. 2). In den sekundären Zielparametern wie UPDRS-Subscores, Gesamtbeurteilung durch den Untersucher und auch in der Beurteilung der Lebensqualität gemäß PDQ 39 oder SIP ergaben sich zum Teil signifikante Verbesserungen unter adjuvanter Gabe von Tolcapon. Der positive Effekt blieb in der Regel über eine Nachbeobachtungszeit von 9 bis 12 Monaten während der Follow-up-Phase stabil. In einigen Studien fanden sich auch positive Effekte auf psychometrische Parameter wie Gedächtnis und Aufmerksamkeit, untersucht wurden diese allerdings nur an wenigen Patienten [1, 3, 28, 30, 36].

Patienten mit stabiler Motorik ohne Fluktuationen

An Parkinson-Patienten mit stabiler motorischer Antwort ohne klinisch manifeste Fluktuationen wurden drei Studien, zum Teil mit ungewöhnlichem Design [37], durchgeführt. Verabreicht wurde Tolcapon jeweils als Adjuvans zu Levodopa in Dosierungen von 100 bis 400 mg dreimal täglich. Während in zwei Studien Tolcapon mit Plazebo verglichen wurde, erfolgte in der dritten Studie in einer ersten Phase zunächst eine offene adjuvante Gabe von Tolcapon 100 mg 3-mal täglich, gefolgt von einer verblindeten Cross-over-Phase mit Tolcapon 100 mg vs. 200 mg. Die Stu-

diendauer erstreckte sich über eine Zeitspanne von ein bis maximal zwölf Monaten. Die Ergebnisse der Studien waren nicht einheitlich. In einer Kurzzeitstudie fand sich eine Verbesserung in verschiedenen Parametern wie UPDRS und Levodopa-Reduktion sowie in der Gesamtbeurteilung durch den Untersucher. In den beiden anderen Studien war kein eindeutiger Nutzen erkennbar (Tab. 3). Eingeschlossen wurden in die Studien jeweils Patienten ohne klinisch manifeste Fluktuationen, allerdings waren die Patienten zum Teil bereits über längere Zeiträume vorerkrankt und im Mittel mit bis zu 5,5 Levodopa-Einzeldosen pro Tag bei Gesamttagesdosen von 600 bis 700 mg vorbehandelt. Bereits manifeste Fluktuationen wurden deshalb möglicherweise durch häufige Einnahmezeiten von Levodopa bereits vor Studienbeginn maskiert und somit wurden

Tab. 3. Klinische Studien an Parkinson-Patienten ohne Fluktuationen, Tolcapon vs. Plazebo (db = doppelblind,; * p<0,05, ** p<0,01)

Autor	Tolcapon-Dosis	Δ UPDRS total	Δ UPDRS Teil 3	Δ Levodopa-Dosis
Waters et al. 1997	Plazebo	+0,1	+0,1	+13 %
	100 mg	-3,1**	-2,0*	-8 %**
	200 mg	-3,7**	-2,3**	-8 %**
Dupont et al. 1997	Plazebo	k.A.	-1,5	-19 %
	200 mg	k.A.	-3,4	-27 %**
	400 mg	k.A.	-1,5	-29 %**
Suchowersky et al. 1998	100 mg offen	k.A.	-5,3	-49 mg
	100 mg db	k.A.	-4,4	-52 mg
	200 mg db	k.A.	-4,2	-51 mg.

möglicherweise auch fluktuierende Patienten in die Studien eingeschlossen [12, 37, 40].

Tolcapon im Vergleich mit Dopamin-agonisten

In einer Vergleichsstudie mit Tolcapon versus Bromocriptin als Adjuvans zu Levodopa bei fluktuierenden Patienten fand sich tendenziell eine stärkere Reduktion der Levodopa-Tagesdosis unter Tolcapon. Zwischen den beiden Kollektiven bestanden keine Unterschiede im Hinblick auf die Besserung von Fluktuationen oder in den einzelnen UPDRS-Subscores. Die Studie war allerdings nur auf einen Vergleich der Verträglichkeit hin geplant, sie war nicht ausreichend gewertet, um Wirksamkeitsunterschiede im Hinblick auf die Verbesserung von Fluktuationen nachzuweisen. In einer weiteren Studie fand sich über eine Beobachtungsdauer von drei Monaten ein ähnlicher Effekt im Vergleich mit Pergolid, sowohl im Hinblick auf die Verbesserung von On-/Off-Zeiten als auch auf die Reduktion der Levodopa-Tagesdosis (Tab. 4). Ein leichter Vorteil ergab sich zugunsten von Tolcapon im Hinblick auf die Lebensqualität, gemessen anhand des PDQ 39 [27, 39].

Tolcapon im Vergleich mit Entacapon

Die Ergebnisse der klinischen Studien zur Wirksamkeit von Entacapon bei Parkinson-Patienten zeigen ähnliche Ergebnisse wie die Tolcapon-Studien. Unter Entacapon kommt es zu signifikanten Verbesserungen bei fluktuierenden Patienten im Hinblick auf Verkürzung von Off-Phasen, Verlängerung von On-Pha-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Tab. 4. Klinische Studien an Parkinson-Patienten mit Fluktuationen, Tolcapon vs. Bromocriptin (BRO) oder Pergolid (PER)

Autor	TOL-Dosis	Δ On-Zeit	Δ Off-Zeit	Δ Levodopa-Dosis
Tolcapone Study Group 1999	TOL 200 mg	+17,6%	-19%	-17%
	BRO	+13,4%	-15%	-4%
Koller et al. 2001	TOL 100 mg	+17,9%	-18%	-18%
	PER	+18,2%	-17%	-16%

sen und Levodopa-Reduktion. In einer Studie wurde, nach optimierter Einstellung auf die Kombination Levodopa plus Entacapone über einen Zeitraum von zehn Tagen, ein Wechsel der Entacapone-Medikation zu Tolcapon vorgenommen. Hier fand sich ein Trend, aber keine Signifikanz zugunsten der Kombination mit Tolcapon in Bezug auf die Parameter On-Zeiten, Gesamtbeurteilung durch den Untersucher sowie in einigen UPDRS-Subscores. Die Studie war zum Nachweis signifikanter Unterschiede wahrscheinlich nicht ausreichend gepowert [38].

Klinische Verträglichkeit von Tolcapon

Tolcapon besitzt potenziell hepatotoxische Eigenschaften. Der Mechanismus der Hepatotoxizität ist nicht sicher geklärt. Aus älteren, präklinischen Studien sind hepatotoxische Eigenschaften von COMT-Inhibitoren grundsätzlich bekannt, mehrere COMT-Inhibitoren sind deshalb nicht bis zur klinischen Prüfung gelangt. Ein möglicher Mechanismus der Hepatotoxizität ist die Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung durch Tolcapon in In-vitro-Versuchen. In Mitochondrien wird die ATP-Synthese gestört und es kann zu einer Funktionsstörung der Atmungskette kommen. Eine weitere Rolle in der Toxizität könnte eine Erhöhung der Catecholamin-Konzentration durch eine generelle Blockade des Catecholamin-Abbaus spielen, insbesondere wenn Tolcapon in Kombination mit anderen Catecholaminen verabreicht wird [14–17, 33, 35].

Verträglichkeitsdaten zur Tolcapon liegen aus zahlreichen und umfangreich dokumentierten klinischen Studien vor. Tolcapon hat sich generell als gut verträgliche Substanz erwiesen, klinische

Nebenwirkungen waren meist leicht oder nur mäßig ausgeprägt. Zu einem vorzeitigen Studienabbruch in den Placebo-kontrollierten Studien kam es unter Tolcapon bei 5 bis 22% der Patienten versus 15% unter Placebo-Gabe. Ein Studienabbruch erfolgte in der Regel innerhalb der ersten vier bis sechs Wochen Studiendauer. Aufgrund der geringen Absolutzahlen einzelner Nebenwirkungen sind in den Studien keine Signifikanzen angegeben [1, 3, 28, 30, 36].

Qualitativ handelte es sich bei Unverträglichkeitsreaktionen mehrheitlich um dopaminerge Nebenwirkungen, eine Besserung trat in der Regel nach einer Levodopa-Reduktion auf. Die häufigste Nebenwirkung waren neu aufgetretene oder verstärkte Dyskinesien bei 20 bis 70% der Patienten. Die Dyskinesierate lag bei mit Tolcapon behandelten Patienten signifikant höher als in den Placebo-Gruppen. Dyskinesien traten meist bereits in der Initialphase der Tolcapon-Therapie auf, durch Dyskinesien bedingte vorzeitige Therapieabbrüche waren insgesamt aber selten. An weiteren, im Vergleich mit Placebo gehäuften, Nebenwirkungen wurden vor allem Nausea, orthostatische Hypotonie, Schläfrigkeit und präpsychotische Erlebnisse, wie lebhaftere Träume, beobachtet. Psychosen traten unter Tolcapon seltener als unter Bromocriptin auf. Eine spezielle unerwünschte Wirkung der COMT-Inhibitoren Tolcapon und Entacapone ist das vermehrte Auftreten von zum Teil schweren Diarrhöen innerhalb der ersten sechs Wochen bei 10 bis 16% der Patienten im Vergleich mit 8% in den Placebo-Gruppen. Die Diarrhöen können einen Therapieabbruch erforderlich machen. Der Pathomechanismus, der zum Auftreten der Diarrhöen führt, ist nicht bekannt. Schwere Leberfunk-

tionsstörungen traten innerhalb der ersten sechs Monate ausschließlich vor Einführung von Vorschriften zum Lebermonitoring auf [35].

Klinische Indikationen und Anwendungsempfehlungen

Tolcapon ist zurzeit, als Mittel der zweiten Wahl, als Zusatzmedikation zu Levodopa bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom und klinisch manifesten Fluktuationen, die nicht auf die Gabe anderer COMT-Inhibitoren ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit auf andere COMT-Inhibitoren besteht, in der EU zugelassen. Wenn nach drei Wochen Therapiedauer keine signifikante klinische Besserung eintritt, ist Tolcapon wieder abzusetzen. Die Tagesdosis beträgt 3-mal 100 mg, in Einzelfällen kann die Dosis auf 3-mal 200 mg, unter Berücksichtigung einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung, insbesondere im Hinblick auf eine potenzielle Leberschädigung, gesteigert werden. Tolcapon ist nicht anzuwenden bei vorbestehenden Lebererkrankungen oder einem vorbestehenden Anstieg der Transaminasen oberhalb des oberen Normwerts. Vor Beginn einer Behandlung mit Tolcapon sind Leberfunktionstests durchzuführen. Anschließend sind Kontrollen der Leberfunktionen im ersten Behandlungsjahr in 2-wöchentlichen Intervallen, anschließend für weitere sechs Monate in 4-wöchentlichen Intervallen und danach über die gesamte Dauer der Therapie in 8-wöchentlichen Intervallen durchzuführen. Bei einem Anstieg der Transaminasen auf Werte oberhalb des oberen Normwerts ist die Tolcapon-Medikation abzusetzen.

Tolcapon ist unter Zugrundelegung der klinischen Studiendaten bei Parkinson-Patienten mit klinisch manifesten *Fluktuationen vom Wearing-off-Typ* indiziert. Bei diesen Patienten glättet es die Schwankungen der Levodopa-Konzentrationen im Plasma und führt auf diesem Weg zu einer gleichmäßigeren Beweglichkeit. Physiologisch ist die kontinuierliche Stimulation postsynaptischer Dopaminrezeptoren über längere Zeiträume. Schwankungen der Levodo-

pa-Konzentrationen im Serum bedingen bei Parkinson-Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien hingegen eine pulsatile Rezeptorstimulation. Klinisch führt eine pulsatile Rezeptorstimulation zum Auftreten von Wearing-off-Fluktuationen und Dyskinesien. Über die Verlängerung der Plasmaeliminationshalbwertszeit von Levodopa und die Erhöhung der AUC von Levodopa kann durch Tolcapon eine verbesserte Levodopa-Wirkung und eine gleichmäßigere Levodopa-Wirkung erreicht werden. Der Einsatz retardierter Levodopa-Präparationen ist aufgrund ihres verzögerten Wirkungseintritts und einer zum Teil unregelmäßigen Wirkstoffresorption hingegen nicht voll befriedigend.

Trotz Passage von Tolcapon durch die Blut-Hirn-Schranke ist die klinische Wirksamkeit auf die Motorik bei fluktuierenden Parkinson-Patienten wahrscheinlich ausschließlich auf die Modifikation der *peripheren Pharmakokinetik* von Levodopa zurückzuführen. Eine klinisch relevante zentrale Wirkung auf die Motorik scheint nicht vorzuliegen.

In mehreren kontrollierten klinischen Studien hat sich an größeren Patientenkollektiven eine signifikante Besserung von Fluktuationen der Motorik mit Verlängerung von On-Phasen und Verkürzung von Off-Phasen gezeigt. Ein sicherer Benefit bei motorisch stabilen Patienten ohne Fluktuationen ist hingegen nicht nachgewiesen. Parallel zur Verbesserung der Fluktuationen konnte in den Studien die Levodopa-Tagesdosis ebenso wie die Anzahl der einzelnen Einnahmezeiten reduziert werden. Es ist allerdings umstritten, inwieweit eine isolierte Levodopa-Reduktion per se von klinischer Relevanz ist, da für eine Toxizität oder einen negativ modifizierenden Einfluss von Levodopa auf den Krankheitsverlauf keine hinreichende Evidenz existiert.

Die *Verträglichkeit* von Tolcapon ist generell gut. Tendenziell ergibt sich eine Überlegenheit gegenüber Dopaminagonisten im Hinblick auf dopaminerge Nebenwirkungen wie Nausea, orthostatische Dysregulation und pharmakogen induzierte Psychosen. Gleichzeitig kann es unter Tolcapon allerdings zu einer

deutlichen Zunahme von Dyskinesien kommen, die eine Reduktion der Levodopa-Dosis erfordern. Eine klinisch relevante spezielle Nebenwirkung von COMT-Inhibitoren sind Diarrhöen.

Die *klinische Wirksamkeit* auf Fluktuationen ist vergleichbar mit der Wirksamkeit von Dopaminagonisten, der Wirkungseintritt erfolgt allerdings rascher. Eine individuelle schrittweise Dosistitration ist unter Tolcapon nicht erforderlich. Im Vergleich mit Entacapon besteht tendenziell möglicherweise etwas bessere Wirksamkeit, eindeutige Studiendaten liegen hierzu allerdings nicht vor.

Aufgrund einer potenziellen Hepatotoxizität ist Tolcapon nur als Mittel der zweiten Wahl zugelassen. Das klinische Einsatzgebiet beschränkt sich auf Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom, deren Fluktuationen durch andere COMT-Inhibitoren nicht gebessert werden können. Am besten geeignet für eine Tolcapon-Therapie erscheinen in diesem Rahmen Patienten, die Dopaminagonisten nicht oder nicht gut vertragen. Die Tolcapon-Dosis sollte nach Möglichkeit auf 3-mal 100 mg beschränkt werden. Nach Einführung verschärfter Vorschriften zum Lebermonitoring sind keine weiteren schweren Leberschädigungen mehr bekannt geworden, so dass der Einsatz von Tolcapon bei Einhaltung des Lebermonitorings als sicher gelten kann. Der Mechanismus der Hepatotoxizität ist nicht sicher geklärt, aber möglicherweise auf eine Störung der mitochondrialen Atmungskette in Hepatozyten durch Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung zurückzuführen.

Zusammenfassend handelt es sich bei Tolcapon um eine potente Substanz zur Behandlung von Fluktuationen vom Wearing-off-Typ. Das Nebenwirkungsprofil ist insbesondere für ältere Patienten mit einem erhöhten Psychoserisiko oder anderweitiger Unverträglichkeit von Dopaminagonisten günstig. Wegen der potenziellen Lebertoxizität sind die Vorschriften zum Lebermonitoring zwingend sorgfältig einzuhalten.

Tolcapone – pharmacology and clinical use

Tolcapone is a reversible COMT-inhibitor which has shown to be highly effective in advanced Parkinson's disease for controlling motor fluctuations and reducing levodopa requirement. When coadministered to levodopa, tolcapone blocks the degradation of levodopa to 3-O-methyldopa in the periphery. Tolcapone prolongs the elimination half-life of levodopa and increases the area under the curve (AUC) of levodopa significantly, whereas the maximal concentration of levodopa in the plasma remains relatively unaffected. In several large placebo controlled studies tolcapone has shown to reduce off-times and to increase on-times in fluctuators. The daily total levodopa dosage and the number of daily levodopa intakes were reduced. There was no clear therapeutic benefit in non-fluctuators. In general the substance was well tolerated, most frequent side effects were an increase of dyskinesia and diarrhoea. Comparison of tolcapone with the dopamine-agonists bromocriptine and pergolide has shown a similar efficacy, there was a tendency towards a slightly better tolerability of tolcapone. Comparison with entacapone showed a similar efficacy and tolerability of both substances. Tolcapone was withdrawn from the market in the EU after reports of three fatal cases of hepatotoxicity in 1998. Such hepatotoxicity is not known from entacapone. New surveillance-data suggest that, with regular and careful monitoring of liver function, the risk of hepatotoxicity is negligible and the substance is safe under such conditions. Tolcapone has been reintroduced to the market under restrictive guidelines for liver monitoring as a drug of second choice in parkinsonian patients who do not respond or do not tolerate other COMT-inhibitors.

Keywords: Tolcapone, parkinson, parkinson's disease, COMT-inhibition, motor complications, therapy, levodopa, 3-o-methyldopa, pharmacology, hepatotoxicity, fluctuations, dyskinesia, catechol-O-methyltransferase

Literatur

1. Adler CH, Singer C, O'Brien C, Hauser RA, et al. Randomized, placebo-controlled study of tolcapone in patients with fluctuating Parkinson disease treated with levodopa-carbidopa. Tolcapone Fluctuator Study Group III. Arch Neurol 1998;55:1089–95.
2. Axelrod J, Senoh S, Witkop B. O-methylation of catecholamines in vivo. J Biol Chem 1958;233:697-701.
3. Baas H, Beiske AG, Ghika J, Jackson M, et al. Catechol-O-methyltransferase inhibition with tolcapone reduces the "wearing off" phenomenon and levodopa requirements in fluctuating parkinsonian patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;63:421–8.
4. Baas H, Zehrdren F, Selzer R, Kohnen R, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of levodopa with and without tolcapone in patients with Parkinson's disease. Clin Pharmacokinet 2001;40:383–93.
5. Chase TN. Levodopa therapy: consequences of the nonphysiologic replacement of dopamine. Neurology 1998;50(Suppl 5):17–25.

6. Ceravolo R, Piccini P, Bailey DL, Jorga KM, et al. ^{18}F -dopa PET evidence that tolcapone acts as a central COMT inhibitor in Parkinson's disease. *Synapse* 2002;43:201–7.
7. De Santi C, Giulianotti PC, Pietrabissa A, Mosca F, et al. Catechol-O-methyltransferase: variation in enzyme activity and inhibition by entacapone and tolcapone. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:215–9.
8. Deane KH, Spieker S, Clarke CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors versus active comparators for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD004553 (Review).
9. Dingemans J, Jorga K, Zurcher G, Schmitt M, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction between the COMT inhibitor tolcapone and single-dose levodopa. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40:253–62.
10. Dingemans J, Jorga KM, Schmitt M, Gieschke R, et al. Integrated pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel catechol-O-methyltransferase inhibitor tolcapone during first administration to humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:508–17.
11. Doudet DJ, Chan GL, Holden JE, Pate BD, et al. Effects of monoamine oxidase and catechol-O-methyltransferase inhibition on dopamine turnover: a PET study with 6- ^{18}F L-dopa. *Eur J Pharmacol* 1997;334:31–8.
12. Dupont E, Burgunder JM, Findley LJ, Olsson JE, et al. Tolcapone added to levodopa in stable parkinsonian patients: a double-blind placebo-controlled study. Tolcapone in Parkinson's Disease Study Group II (TIPS II). *Mov Disord* 1997;12:928–34.
13. Factor SA. Parkinson's disease: Motor fluctuations. *Curr Treat Options Neurol* 1999;1:21–32.
14. Guldberg HC, Marsden CA. Catechol-O-methyltransferase: pharmacological aspects and physiological role. *Pharm Rev* 1975;27:135–94.
15. Haasio K, Koponen A, Penttila KE, Nissinen E. Effects of entacapone and tolcapone on mitochondrial membrane potential. *Eur J Pharmacol* 2002;453:21–6.
16. Haasio K, Lounatmaa K, Sukura A. Entacapone does not induce conformational changes in liver mitochondria or skeletal muscle in vivo. *Exp Toxicol Pathol* 2002;54:9–14.
17. Haasio K, Nissinen E, Sopanen L, Heinonen EH. Different toxicological profile of two COMT inhibitors in vivo: the role of uncoupling effects. *J Neural Transm* 2002;109:1391–401.
18. Holden JE, Doudet DJ, Endres CJ, Morrison KS, et al. Graphical analysis of 6-fluoro-L-dopa trapping: effect of inhibition of catechol-O-methyltransferase. *J Nucl Med* 1997;38:1568–74.
19. Jorga K, Fotteler B, Banken L, Snell P, et al. Population pharmacokinetics of tolcapone in parkinsonian patients in dose finding studies. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:39–48.
20. Jorga K, Fotteler B, Heizmann P, Gasser R. Metabolism and excretion of tolcapone, a novel inhibitor of catechol-O-methyltransferase. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:513–20.
21. Jorga K, Fotteler B, Schmitt M, Nielsen T, et al. The effect of COMT-inhibition by tolcapone on tolerability and pharmacokinetics of different levodopa/benserazide formulations. *Eur Neurology* 1997;38:59–67.
22. Jorga K, Fotteler B, Sedek G, Nielsen T, et al. The effect of tolcapone on levodopa pharmacokinetics is independent of levodopa/carbidopa formulation. *J Neurol* 1998;245:223–30.
23. Jorga KM, Larsen JP, Beiske A, Schleimer M, et al. The effect of tolcapone on the pharmacokinetics of benserazide. *Eur J Neurol* 1999;6:211–9.
24. Jorga KM, Nicholl DJ. COMT inhibition with tolcapone does not affect carbidopa pharmacokinetics in parkinsonian patients in levodopa/carbidopa (Sinemet). *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:449–52.
25. Jorga KM. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of tolcapone: a review of early studies in volunteers. *Neurology* 1998;50(Suppl 5):S31–8.
26. Karhunen T, Tilgmann C, Julkunen I, Ullmanen I, et al. Distribution of catechol-O-methyltransferase enzyme in rat tissues. *J Histochem Cytochem* 1994;42:1079–90.
27. Koller W, Lees A, Doder M, Hely M, Tolcapone/Pergolide Study Group. Randomized trial of tolcapone versus pergolide as add-on to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Mov Disord* 2001;16:858–66.
28. Kurth MC, Adler CH, Hilaire MS, Singer C, et al. Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Tolcapone Fluctuator Study Group I. *Neurology* 1997;48:81–7.
29. Mannisto PT, Tuomainen P, Tuominen RK. Different in vivo properties of three new inhibitors of catechol-O-methyltransferase in the rat. *Br J Pharmacol* 1992;105:569–74.
30. Myllylä V, Jackson M, Larsen JP, Baas H. Efficacy and safety of tolcapone in levodopa treated Parkinson's disease patients with wearing off phenomenon: a multicentre double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol* 1997;4:333–41.
31. Napolitano A, Del Dotto P, Petrozzi L, Dell'Agnello G, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of L-dopa after acute and 6-week tolcapone administration in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1999;22:24–9.
32. Napolitano A, Zurcher G, Da Prada M. Effects of tolcapone, a novel catechol-O-methyltransferase inhibitor, on striatal metabolism of L-dopa and dopamine in rats. *Eur J Pharmacol* 1995;273:215–21.
33. Nissinen E, Kaheinen P, Penttila KE, Kaivola J, et al. Entacapone, a novel catechol-O-methyltransferase inhibitor for Parkinson's disease, does not impair mitochondrial energy production. *Eur J Pharmacol* 1997;340:287–94.
34. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001;56(Suppl 5):S1–88.
35. Olanow CW. Tolcapone and hepatotoxic effects. Tasmal advisory panel. *Arch Neurol* 2000;57:263–7.
36. Rajput AH, Martin W, Saint-Hilaire MH, Dorflinger E, et al. Tolcapone improves motor function in parkinsonian patients with the „wearing-off“ phenomenon: a double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Neurology* 1997;49:1066–71.
37. Suchowersky O, Panisset M, Bailey P. Comparison of two different doses of tolcapone in non-fluctuating Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 1998;13(Suppl 2):175.
38. The Entacapone to Tolcapone Switch Study Investigators. Entacapone to tolcapone switch: Multicenter double-blind, randomized, active-controlled trial in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:14–9.
39. Tolcapone Study Group. Efficacy and tolerability of tolcapone compared with bromocriptine in levodopa-treated parkinsonian patients. Tolcapone Study Group. *Mov Disord* 1999;14:38–44.
40. Waters CH, Kurth M, Bailey P, Shulman LM, et al. Tolcapone in stable Parkinson's disease: efficacy and safety of long-term treatment. The Tolcapone Stable Study Group. *Neurology* 1997;49:665–71.