

Neue Therapieoption mit Levodopa-Mikrotabletten

Wolfgang Jost, Wolfach

Levodopa ist die wichtigste medikamentöse Therapie bei der Parkinson-Erkrankung. Die bisherige Zulassung der oralen Applikationsform wurde den Bedürfnissen nicht gerecht. Die Einführung einer 5-mg/1,25-mg-Mikrotablette (Levodopa/Carbidopa) zur Herstellung einer wässrigen Suspension in Verbindung mit einem elektronischen Therapiegerät erweitert unsere therapeutischen Optionen, ermöglicht eine individuellere Dosierung und bietet eine weitere Behandlungsmöglichkeit für Patienten in allen Krankheitsstadien, die eine Feintitration benötigen.

Schlüsselwörter: idiopathisches Parkinson-Syndrom, Levodopa, Mikrotabletten, Therapiegerät

Psychopharmakotherapie 2020;27:53–6.

Der große Durchbruch in der Parkinson-Therapie gelang in den 1960er-Jahren mit Levodopa, insbesondere nach Einführung der Decarboxylasehemmer [4]. Levodopa ist unbestritten immer noch die wirksamste Therapie [7]. Limitierend sind die kurze Halbwertszeit und das zunehmend enger werdende therapeutische Fenster [4]. Auch die bestehende Zulassung für orale Formen in den Dosisstärken von 50, 100 und 250 mg pro Tablette und Dosierungen beginnend mit 3-mal 100 mg/Tag entspricht nicht allen Bedürfnissen.

Therapiebeginn

Heutzutage wird man mit der medikamentösen Therapie der motorischen Symptome beginnen, sobald die Diagnose gestellt wurde [5] – einerseits weil bei der Diagnosestellung der degenerative Prozess bereits relativ fortgeschritten ist und der Patient erhebliche Symptome aufweist, andererseits weil die Datenlage belegt, dass fast alle Therapien einen positiven Einfluss auf den weiteren klinischen Verlauf haben und der Patient Lebensqualität gewinnt, die ansonsten für die Dauer der Nichtbehandlung unwiderruflich verloren wäre [4, 5]. Mittlerweile steht eine Vielzahl von Arzneimitteln zur Parkinson-Therapie zur Verfügung. Diese können in folgende Gruppen differenziert werden:

- Levodopa (immer in Kombination mit einem Dopadecarboxylase-Hemmer)
- Dopaminagonisten



New treatment option with levodopa microtablets

Levodopa is the most important drug therapy for Parkinson's disease. The previously approved oral administration form did not meet all needs. The introduction of a water dispersible 5 mg/1,25 mg microtablet (levodopa/carbidopa) and a corresponding electronic therapeutic device extends our therapeutic options, permits a more individual dosing, and offers another treatment option for patients in all stages of the disease who need a refined dose titration.

Key words: Parkinson's disease, levodopa, microtablets, therapeutic device

- MAO-B-(Monoaminoxidase-B-)Hemmer
- COMT-(Catechol-O-Methyltransferase-)Hemmer
- Amantadin
- Anticholinergika

Bei jüngeren Patienten wird man meist mit Rasagilin und/oder einem nichtergolinen Dopaminagonisten beginnen [4, 5], bei ausgeprägten Symptomen auch mit Levodopa. Bei älteren und multimorbiden Patienten wird man eher gleich Levodopa aufdosieren.

Grund für eine Zurückhaltung mit Levodopa ist die Gefahr von Dyskinesien, vor allem bei jüngeren Patienten [1, 4, 5].

Therapie im Krankheitsverlauf

Hier ist Levodopa unvermeidbar und eine Zurückhaltung beim Einsatz auch nicht sinnvoll [4]. Die Patienten werden keinen Vorteil haben, wenn der Einsatz von Levodopa unnötig lange hinausgezögert wird [4, 5]. Es gilt das Prinzip, die Levodopa-Dosis so niedrig wie möglich zu wählen, sinnvollerweise nicht über 400 bis 600 mg/Tag (abhängig von Faktoren wie Alter, Geschlecht und Gewicht, z. B. Frauen 5 mg/kg Körpergewicht [KG], Männer 7 mg/kg KG) [4, 5, 9, 11].

Insbesondere bei Patienten über 70 Jahren (oder entsprechendem biologischen Alter) mit erheblichen Begleiterkrankungen wird man den Schwerpunkt auf Levodopa legen und auch eher eine Levodopa-Monotherapie wählen. Bei einem Therapiebeginn mit Levodopa nach dem 70. Lebensjahr ist die Wahr-

Prof. Dr. med. Wolfgang Jost, Parkinson-Klinik Ortenau, Kreuzbergstr. 12, 77709 Wolfach, E-Mail: W.Jost@parkinson-klinik.de

scheinlichkeit von Dyskinesien gering, die Gefahr einer Psychose unter Dopaminagonisten aber hoch [4, 5].

Therapie beim Auftreten von Fluktuationen und Dyskinesien

Treten unter der Levodopa-Therapie Fluktuationen auf, ist das Ziel der Therapie die kontinuierliche Dopaminrezeptor-Stimulation. Hierzu wird die Levodopa-Einzeldosis reduziert und die Gesamtdosis auf mehrere Einzeldosen verteilt. Weiterhin kann durch die Gabe eines COMT- oder eines MAO-B-Hemmers der Abbau von Levodopa bzw. Dopamin peripher und/oder zentral reduziert werden. Die beiden Präparate können sinnvollerweise auch gemeinsam gegeben werden, gegebenenfalls als Kombinationspräparat. Zur Therapie nächtlicher Akinesen empfiehlt sich der Einsatz eines retardierten Levodopa-Präparats, einer Kombination von Levodopa mit einem COMT-Hemmer oder eines Dopaminagonisten mit langer Halbwertszeit [4, 5].

Ein idealer Ansatz wäre theoretisch die Gabe eines Levodopa-Präparats, das kontinuierlich freigesetzt wird [4, 7]. Als positiv hat sich dies teilweise bei beginnender End-of-Dose-Akinese bewährt. Ein durchschlagender Erfolg bei fortgeschrittenen Verläufen zeigt sich jedoch nicht. Beim Ersatz von nichtretardierten Formen durch die aktuell verfügbaren Präparate mit verzögerter Freisetzung ist zu beachten, dass diese um etwa ein Drittel, stellenweise sogar 50 % höher dosiert werden müssen. Außerdem ist der Wirkungseintritt verzögert, weshalb bei erwünschtem schnellem Wirkungseintritt, beispielsweise morgens, eine nichtretardierte, eventuell wasserlösliche Formulierung zu empfehlen ist. Auch der Einfluss der Nahrung ist bei retardierten Präparaten wahrscheinlicher. Zur Therapie nächtlicher Akinesen hingegen kann der Einsatz eines retardierten Präparats sinnvoll sein [5].

Bereits nach wenigen Jahren der Levodopa-Therapie können Dyskinesien und Dystonien auftreten, die häufig schwer zu therapieren sind [1, 4, 5]. Eine zeitliche Beziehung zu den Fluktuationen kann bestehen. Bei jungen Patienten treten die Dyskinesien meist vor der End-of-Dose-Akinese auf. Im Verlauf treten bei dem Großteil der Patienten Dyskinesien auf [4]. Die Pathophysiologie ist noch nicht abschließend geklärt, eine Korrelation zu hohen Levodopa-Dosen sowie frühem Erkrankungsalter ist jedoch evident [4].

On-Dose-Dyskinesien treten bei hohen Levodopa-Plasmakonzentrationen und guter Beweglichkeit auf. Entsprechend findet man Off-Dose-Dyskinesien bei niedrigen Levodopa-Plasmakonzentrationen und schlechter Beweglichkeit. Insbesondere beim ersten Auftreten von Dyskinesien, aber auch im späteren Verlauf werden On-Dose-Dyskinesien von den Patienten weniger belastend empfunden, als dies vom Untersucher und der Umwelt vermutet wird [4].

Bei Peak-Dose-Dyskinesien, die den On-Dose-Dyskinesien zuzurechnen sind, weisen die Patienten choreatiforme Dyski-

nesien auf. Es handelt sich hierbei um das häufigste Erscheinungsbild der Dyskinesien, das zumeist von mäßiger bis deutlicher Ausprägung und schmerzlos ist. Zur Therapie empfiehlt sich, wie generell, eine kontinuierliche Stimulation postsynaptischer Rezeptoren. Zu vermeiden sind unphysiologische, pulsatile und hohe Dopamin-Konzentrationen am Rezeptor [4]. Dementsprechend ist die Levodopa-Dosis zu reduzieren und gegebenenfalls weiter zu fraktionieren. Unter Umständen sollte versucht werden, Levodopa komplett zu ersetzen, was jedoch in den meisten Fällen nicht gelingt. Die Zugabe eines COMT-Hemmers und/oder MAO-B-Hemmers kann die Wirkspiegel glätten und helfen, die Levodopa-Gesamtdosis zu reduzieren (Hinweis: eventuell muss die Levodopa-Dosis reduziert werden) [4].

Als weitere, wichtige Alternative ist die NMDA-Rezeptorblockade durch Amantadin zu nennen. Hierdurch lassen sich häufig gute Ergebnisse erzielen, die sogar nach dem Absetzen anhalten [4]. Im nächsten Schritt ist an den Einsatz einer Apomorphin- oder Levodopa-Pumpe zu denken [4]. Insbesondere bei jüngeren Patienten sollte auch die Möglichkeit einer tiefen Hirnstimulation erwogen werden.

Levodopa-Mikrotabletten für eine individuellere Dosierung

Die Resorption von Levodopa erfolgt im Dünndarm. Da bei der Parkinson-Erkrankung die Magenmotilität verlangsamt ist, ist auch die Resorption von oral-festen Arzneimitteln verzögert und gestört [4]. Durch Auflösen bzw. Gabe als wässrige Suspension verbleibt die Substanz nur kurz im Magen, wird deshalb schneller resorbiert und eventuell geringer metabolisiert [10]. Dies gelingt am einfachsten mit der löslichen Tablette (LT) von Levodopa/Benserazid, ist andererseits aber auch mit vielen anderen Levodopa-Tabletten möglich.

Bei Patienten mit schlecht steuerbarer On-Zeit lösen wir daher Levodopa oft auch auf. Der Wirkungseintritt ist schneller, die Wirkungsdauer bleibt gleich [2]. Interessant in diesem Zusammenhang ist, dass Levodopa mit Benserazid etwas schneller anflutet und höhere Plasmaspitzenkonzentrationen erzielt, weshalb Patienten bei dieser Form über eine schnellere Wirkung, aber auch eine etwas kürzere Wirkdauer berichten [6].

Therapie mit Levodopa-Mikrotabletten

Treten motorische Spätkomplikationen auf, wird die Levodopa-Gabe weiter fraktioniert und die Einzeldosis reduziert. Die verkürzten Dosisintervalle dienen dazu, den Plasmaspiegelschwankungen infolge der kurzen Halbwertszeit von Levodopa von unter zwei Stunden zu begegnen [4]. Ideal wäre die kontinuierliche Gabe, sodass die Dosis titriert werden kann. Hierfür werden aktuell auch schon Systeme entwickelt [4], die bedauerlicherweise aber entweder noch nicht verfügbar sind oder den erwarteten Erfolg in klinischen Studien nicht zeigen konnten.

Die am Markt befindlichen Levodopa-Tabletten lassen sich nur begrenzt teilen. Etliche Anbieter bieten nur ganze oder Tabletten zum Halbieren an, häufig findet sich keine adäquate Teilungskerbe, sondern nur eine Schmuckkerbe, die keine genaue Teilung erlaubt. Nur wenige Anbieter erlauben eine 25-mg-Gabe. Durch den Austausch wirkstoffgleicher Arzneimittel in der Apotheke infolge der Rabattverträge ist aber nicht gewährleistet, dass der Patient diese Tabletten erhält (sofern bei der Verordnung nicht von der Aut-idem-Regelung Gebrauch gemacht wird). Außerdem sind bei Generika Abweichungen der Bioverfügbarkeit von 80 bis 125 % erlaubt [4]. Die geteilten Tabletten weisen aber, selbst unter der Berücksichtigung der Teilbarkeit, Abweichungen bis zu 20 % in beide Richtungen auf, da die Teilung nicht genau die Hälfte oder ein Viertel darstellt (nach Information der Schwedischen Arzneimittelbehörde 2018), was die Dosierungsunsicherheit nochmals erhöht. Bei unseren Patienten mit Wirkfluktuationen und Dyskinesien sind 25-mg-Schritte häufig nicht zufriedenstellend, sodass man Zwischenschritte bräuchte, beispielsweise für Dosen von 60 oder 90 mg. Diese Möglichkeit wird nun mit den rasch zerfallenden 5-mg/1,25-mg-Mikrotabletten zur Verfügung stehen, die eine Abstufung der Levodopa-Dosis in 5-mg-Schritten erlauben.

Diese Applikationsform eignet sich für Patienten, bei denen eine Feintitration von Levodopa nötig ist:

- in der frühen Phase, bei Neigung zu Unverträglichkeit unter üblichen Dosierungen, zum frühen und schnellen Finden der optimalen individuellen und zeitgenauen Dosis
- bei Patienten mit motorischen Komplikationen, sowohl Wearing-off als auch Dyskinesien und wenn eine invasive Therapie nicht geeignet ist

In Einzelfällen kann wahrscheinlich auch die Notwendigkeit einer intrajejunalen Levodopa-Applikation verzögert oder verhindert werden.

Suades® und MyFID®

Neu verfügbar sind Levodopa-Mikrotabletten zur Herstellung einer Suspension unter dem Handelsnamen Suades®. Die Zulassung wurde für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und somit ohne Beschränkung erteilt. In einer Kassette befinden sich 750 weiße, kugelförmige Tabletten à 5 mg/1,25 mg Levodopa/Carbidopa mit einem Durchmesser von etwa 3 mm (Abb. 1). Es handelt sich hierbei um das übliche Verhältnis Levodopa zu Decarboxylasehemmer von 4:1. Die Mikrotabletten können nur in Kombination mit dem Therapiegerät MyFID® verwendet werden, das die individualisierte Dosis auf der Basis einer Anzahl von Mikrotabletten feindosiert abgibt (Abb. 2). Die Mikrotabletten sollten in einem halben Glas Wasser aufgelöst werden. Als grobe Maßregel gilt 100 ml Wasser pro 100 mg Levodopa/Carbidopa. In Wasser verrührt, bildet sich innerhalb von 30 Sekunden eine weißliche, geschmacksneutrale Suspension.



Abb. 1. Mikrotabletten für elektronisches Therapiegerät [Foto: Desitin]

Die Einnahme sollte unmittelbar nach der Auflösung erfolgen. Das elektronische Therapiegerät verfügt über eine Erinnerungsfunktion zur Erleichterung der Dosier-Compliance. Das Therapiegerät ist außerdem mit einem System zur Aufzeichnung der Dosis und zur Symptombewertung ausgestattet, über das die Daten an den behandelnden Arzt übertragen werden können. Bei täglichen Gesamtdosen von 300 bis 400 mg Levodopa reicht eine Kassette rund eineinhalb Wochen. Wenn die Kassette leer ist, kann sie einfach vom Patienten ausgetauscht werden. Selbstverständlich können die löslichen Mikrotabletten auch mit herkömmlichen Tabletten kombiniert werden.

Studien

Verschiedene Studien haben bestätigt, dass die 5-mg/1,25-mg-Mikrotablette in der Wirksamkeit den üblichen Levodo-



Abb. 2. Elektronisches Therapiegerät [Foto: Desitin]

pa-Formulierungen vergleichbar ist, wie auch nicht anders zu erwarten war [8]. Die Wirkung tritt jedoch schneller und verlässlicher ein.

Bei einer offenen Switch-Studie konnte durch die Feintitrierung eine bessere und gleichmäßigere Wirkung sowie ein positiver Effekt auf die Lebensqualität erzielt werden. Die Besserung betraf vor allem die Scores der PDQ-8 (Lebensqualität; um 6,7 Punkte), der MDS-UPDRS-III (motorische Beeinträchtigung; um 4,6 Punkte) und der MADRS-S (Depression; um 3,5 Punkte). In der Studie wurden die Gesamtdosis und Zahl der Einnahmezeitpunkte etwas erhöht (Dosis +15 %; Einnahmezeitpunkte +1). Durch die integrierte Erinnerungsfunktion des Geräts war die Therapieadhärenz sehr hoch [3].

Fazit

Levodopa in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer ist immer noch der wirksamste und mit den wenigsten Nebenwirkungen belastete Ansatz zur Behandlung der motorischen Symptome beim Parkinson-Syndrom. Die motorischen Spätkomplikationen sind die relevanteste Komplikation im Therapieverlauf, die wesentlich durch die kurze Halbwertszeit der Substanz bedingt ist. Durch eine Fraktionierung der Gabe und Anpassung der Einzeldosis gelingt eine wesentliche Besserung. Durch Einführung der 5-mg/1,25-mg-Mikrotabletten in Kombination mit einem elektronischen Therapiegerät gelingt eine individuellere und bessere Einstellung.

Literatur

1. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* 2014;311:1670–83.
2. Jansson Y, Eriksson B, Johnels B. Dispersible levodopa has a fast and more reproducible onset of action than the conventional preparation in Parkinson's disease. A study with optoelectronic movement analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 1998;4:201–6.
3. Johansson D, Ericsson A, Johansson A, et al. Individualization of levodopa treatment using a microtablet dispenser and ambulatory accelerometry. *CNS Neurosci Ther* 2018;24:439–47.
4. Jost WH. Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms. 10. Auflage. Bremen: Uni-Med Verlag, 2018.
5. Leitlinie: Idiopathisches Parkinson-Syndrom: https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2016/PDFs_Download/030010_LL_kurzfassung_ips_2016.pdf (Zugriff am 20.02.2020).
6. Nyholm DT, Lewander C, Gomes-Trolin T, et al. Pharmacokinetics of levodopa/carbidopa microtablets versus levodopa/benserazide and levodopa/carbidopa in healthy volunteers. *Clin Neuropharmacol* 2012;35:111–7.
7. Olanow CW, Stocchi F. Levodopa: A new look at an old friend. *Mov Disord* 2018;33:859–66.
8. Senek M, Aquilonius SM, Askmark H, et al. Levodopa/carbidopa microtablets in Parkinson's disease: a study of pharmacokinetics and blinded motor assessment. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:563–71.
9. Stocchi F, Rascol O, Kiebertz K, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol* 2010;68:18–27.
10. Verhagen Metman L, Hoff J, Mouradian M, et al. Fluctuations in plasma levodopa and motor responses with liquid and tablet levodopa/carbidopa. *Mov Disord* 1994;9:463–5.
11. Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, et al. Randomized delayed-start trial of levodopa in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2019;380:315–24.