

COMT-Hemmer

Wirkstoffe, die den **Abbau von Levodopa** hemmen, tragen dazu bei, die Bioverfügbarkeit von Levodopa zu erhöhen. Dies ist ein wichtiges Therapieprinzip der COMT-Hemmer, die bei Morbus Parkinson eingesetzt werden.

Opicapon, Tolcapon und Entacapon sind Hemmstoffe der Catechol-O-Methyltransferase und blockieren dessen Wirkung in der Peripherie, Levodopa zum unwirksamen 3-O-Methyl-Dopa abzubauen. Sie entfalten ihre Wirksamkeit nur in Kombination mit Levodopa, werden also immer nur zusammen mit Levodopa und einem der Dopa-Decarboxylasehemmer Benserazid oder Carbidopa gegeben. So kann die Bioverfügbarkeit von Levodopa verbessert werden. Als Add-on werden die COMT-Hemmer in späteren Stadien der Parkinson-Erkrankung zusätzlich zu Levodopa/Dopa-Decarboxylasehemmer eingesetzt, um die On-Off-Phänomene abzumildern und das Auftreten von motorischen Fluktuationen und Dyskinesien zu verringern.

Bei Tolcapon auf die Leber achten

Tolcapon war der erste Vertreter dieser Substanzgruppe. Die empfohlene Dosierung beträgt dreimal täglich 100 Milligramm zusammen mit Levodopa/Benserazid oder Carbidopa und kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Ein Nachteil dieses Wirkstoffes ist seine stark leberschädigende Wirkung, sodass Tolcapon bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert ist. Vorsichtshalber sollten die Leberenzyme unter der Therapie mit Tolcapon regelmäßig überwacht werden. Tolcapon ist nur noch zur Behandlung des fortgeschrittenen Stadiums des idiopathischen Parkinson-Syndroms zugelassen, wenn andere Mittel nicht ausreichend wirken oder nicht vertragen werden.

Opicapon nur einmal täglich Der neuere Arzneistoff Entacapon ist hydrophil und wirkt im Gegensatz zu Tolcapon nur in der Peripherie. Außerdem sind Dosierungen zwischen 200 und 2000 Milligramm pro Tag möglich. Entacapon ist leberverträglicher als Tolcapon. Mit Opicapon, dem dritten Vertreter dieser Substanzklasse eröffnet sich für die Parkinson-Patienten eine Verbesserung der Einnahmemodalitäten. Opicapon muss in einer Dosierung von 50 Milligramm nur einmal täglich kombiniert werden. In der Regel wird Opicapon abends vor dem Zubettgehen als Hartkapsel mit einem Glas Wasser eingenommen. Der Abstand zu der Levodopa-Kombination sollte dabei mindestens eine Stunde betragen. Wird eine Dosis vergessen, wird sie nicht nachgeholt, sondern erst am nächsten Tag wie gewohnt eingenommen. Opicapon zeigt eine hohe Bindungsfähigkeit an die COMT, welches die lange Wirkdauer im Vergleich zu Tolcapon und Entacapon bedingt. In Studien konnte die einmal tägliche Gabe in mehr als 90 Prozent der Probanden eine COMT-Hemmung von mehr als 24 Stunden erzielen.

Kontraindikationen Bei Therapiebeginn mit COMT-Hemmern in Kombination mit Levodopa muss die ursprüngliche Levodopa-Dosis häufig angepasst werden, um überschießende Beweglichkeit, Fluktuationen und Dyskinesien aufgrund erhöhter Dopamin-konzentrationen im Gehirn zu vermeiden. Für alle COMT-Hemmer gilt, dass die gleichzeitige Nahrungsaufnahme keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit hat. Tolcapon ist bei Leberinsuffizienz generell kontraindiziert, Enta-

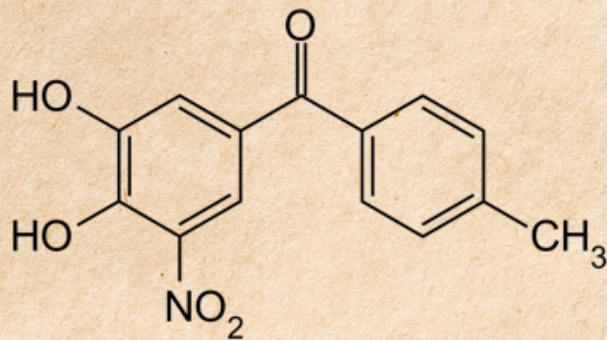
capon und Opicapon erst bei starker Leberinsuffizienz. Nierenfunktionsstörungen erfordern keine Dosisanpassung. Kontraindiziert sind COMT-Hemmer bei der gleichzeitigen Gabe der MAO-Hemmer Tranylcypromin und Moclobemid, die Kombination mit Rasagilin oder Selegilin unter der Parkinson-Therapie ist möglich. Eine weitere Gegenanzeige für den Einsatz der COMT-Hemmer ist das Vorliegen eines Phäochromozytoms, ebenso Schwangerschaft und Stillzeit.

Nebenwirkungen Die typischen Nebenwirkungen sind auf die verstärkte Wirkung von Dopamin zurückzuführen, zum Beispiel Schwindel, gastrointestinale Beschwerden, Muskelspasmen, Orthostase mit Blutdruckabfall, Halluzinationen, Obstipation und Dyskinesien. Auch Impulskontrollstörungen sind möglich. Die Einnahme von Entacapon zusammen mit Levodopa wurde bei Patienten mit Parkinsonerkrankung mit Somnolenz und Episoden plötzlich eintretender Schlafanfälle in Zusammenhang gebracht. Daher ist beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht wegen der Einschränkung der Reaktionsfähigkeit geboten. Entacapon bildet mit Eisen Chelatkomplexe und sollte daher im Abstand von mindestens zwei Stunden zu Entacapon eingenommen werden. Opicapon ist ein schwacher Inhibitor von CYP 2C8, Entacapon von CYP 2C9. Sie können die Metabolisierung von Substraten dieser Enzyme verlangsamen. ■

Dr. Katja Renner,
Apothekerin

Wanted

Tolcapon



Wirkung

Hemmung der COMT und damit Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Levodopa

Hauptindikationen

Zur Behandlung des idiopathischen Morbus Parkinson als Zusatztherapie zu Levodopa und Dopa-Decarboxylasehemmer bei Patienten mit End-of-dose-Fluktuationen

Einnahme

Oral einmal (Opicapon) bis mehrmals (Entacapon) täglich unabhängig von der Nahrungsaufnahme

Nebenwirkungen

Dyskinesien, Schwindel, orthostatische Hypotonie, gastrointestinale Beschwerden, Impulskontrollstörungen, Somnoleszenz, Halluzinationen

Kontraindikationen

Einschränkung der Leberfunktion, Schwangerschaft und Stillzeit, keine Einnahme zusammen mit MAO-Hemmern und Wirkstoffen, die über COMT metabolisiert werden (zum Beispiel Adrenalin oder Noradrenalin)

Wechselwirkungen

mit irreversiblen MAO-Hemmern, serotonergen Wirkstoffen wie SSRI, SSNRI, mit Sympathomimetika
Wirkungsverstärkung, mit Substraten von CYP 2C8 (Opicapon) und CYP 2C9 (Entacapon)