

G. Arnold · A. Kupsch

Neurologische Klinik und Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. K.M. Einhäupl), Universitätsklinikum Charité, Humboldt-Universität Berlin

Hemmung der Catechol-O-Methyltransferase

Optimierung der dopaminergen Therapie beim idiopathischen Parkinsonsyndrom mit Entacapone

Zusammenfassung

Nachdem die Zulassung von Tolcapone wegen ätiologisch ungeklärter Hepatitiden ruht, ist in der Ärzteschaft eine Verunsicherung über das Wirkprinzip der Hemmung der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) insgesamt eingetreten. Die Autoren fassen die Datenlage insbesondere zu dem nunmehr einzig zugelassenen COMT-Inhibitor Entacapone hinsichtlich präklinischer und klinischer Wirkung und Nebenwirkung zusammen.

Schlüsselwörter:

Morbus Parkinson · Entacapone · Tolcapone · COMT-Hemmung

Die Hemmung der Catechol-O-Methyltransferase (COMT), kurz COMT-Hemmung, stellt ein neues Wirkprinzip in der Therapie des Morbus Parkinson dar. Prinzipiell stehen heute die beiden COMT-Hemmer Entacapone und Tolcapone dem Kliniker zur Verfügung. Allerdings ruht die Zulassung von Tolcapone seit dem 17.11.1998 in Europa aufgrund einer Anordnung der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) für ein Jahr, bis ein möglicher Zusammenhang von Tolcapone mit 3 tödlich verlaufenden Fällen von Hepatitiden aufgeklärt ist. Der folgende Beitrag hat die Klärung folgender Fragen zum Ziel:

- Wie stellt sich die COMT-Hemmung unter besonderer Berücksichtigung von Entacapone pharmakologisch dar?
- Wie ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Wirksamkeit von Entacapone belegt, und worauf stützen sich die heutigen Indikationsempfehlungen?
- Mit welchen Risiken ist unter der Anwendung von Entacapone zu rechnen?
- Inwieweit hat das Prinzip der COMT-Hemmung in dieser Situation Gültigkeit?

Übersicht über die Pharmakologie von Entacapone

Wirkprinzip der COMT-Hemmung

Levodopa ist auch nach über 30 Jahren in der Therapie des Morbus Parkinson das wirksamste Medikament, das seinen Durchbruch allerdings erst erreichte, als es mit einem peripherem Decarboxylasehemmer (Benserazid oder Carbidopa) kombiniert wurde.

Der Wirkungsmechanismus von Entacapone und Tolcapone basiert auf der reversiblen und dosisabhängigen Hemmung der Catechol-O-Methyltransferase (COMT). COMT ist wesentlich am Abbau von L-Dopa sowohl im zentralen Nervensystem als auch in der Peripherie beteiligt, wobei für das Wirkprinzip der klinisch verfügbaren COMT-Hemmer insbesondere die periphere Inhibition von Bedeutung ist.

Levodopa wird in Verbindung mit einem peripheren Decarboxylasehemmer in der Peripherie zu dem klinisch unwirksamen 3-O-Methyldopa (3-OMD) abgebaut. Aufgrund seiner länge-

Dr. G. Arnold

Neurologische Klinik der Charité, Humboldt-Universität Berlin, Schumannstraße 20/21, D-10117 Berlin, e-mail: guy.arnold@charite.de

Inhibition of catechol-O-methyltransferase. Optimizing the dopaminergic therapy with entacapone in Parkinson's disease

Summary

Registration of the inhibitor of the catechol-O-methyltransferase (COMT) tolcapone has been stopped due to the possible relationship of tolcapone treatment to three cases of fatal hepatitis. As a result, strong uncertainty has emerged among neurologists about the principle of COMT inhibition itself. We review data, especially on the remaining COMT inhibitor, entacapone, with regard to pre-clinical and clinical efficacy and safety.

Key words

Idiopathic Parkinson syndrome · Entacapone
Tolcapone · COMT inhibition

Die periphere COMT-Hemmung durch Entacapone

L-Dopa + DECARBOXYLASE-HEMMER + ENTACAPONE

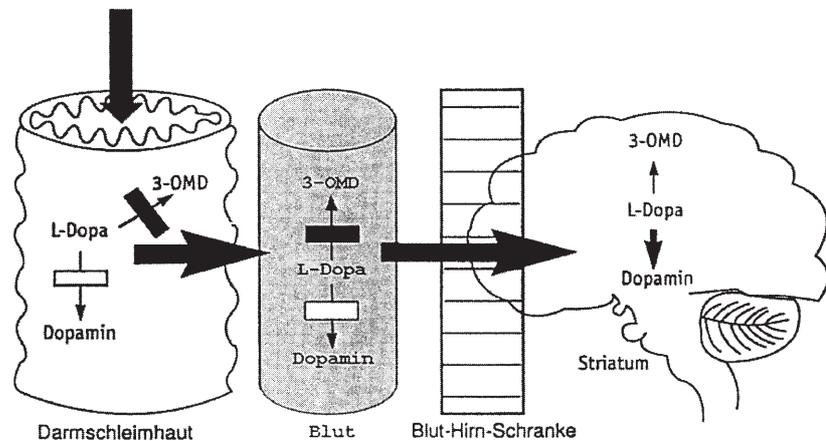


Abb. 1 ▲ Vereinfachte Darstellung der Abbauewege von L-Dopa in Darm, Blut Gehirn und Hemmung durch Entacapone (3-OMD=3-O-Methyl-Dopa). (Mit freundlicher Genehmigung von Orion Pharma)

ren Halbwertszeit akkumuliert 3-OMD im Blut und konkurriert mit Levodopa um die Aufnahme in das ZNS. Durch die periphere COMT-Hemmung wird die Konzentration von 3-O-Methyl-Dopa vermindert, so dass mehr Levodopa das ZNS erreicht (Abb. 1). Die relative Bioverfügbarkeit von L-Dopa wird durch 200 mg Entacapone um ca. 40–50% [11, 17] bzw. durch 200 mg Tolcapone um 60–90% [9] gesteigert. Mit diesem Wirkprinzip wird gleichzeitig verständlich, dass COMT-Hemmer nur in Verbindung mit L-Dopa wirksam sind.

Pharmakokinetik von Entacapone

Unter mehreren chemisch synthetisierten COMT-Hemmern hatten nur Tolcapone und Entacapone die Klinik erreicht. Beide Substanzen sind Nitrocatecholstrukturen, doch unterscheidet sich Entacapone von Tolcapone durch das Fehlen eines 2. Benzolrings, wodurch eine sehr geringe Lipophilie erreicht wird (Zusammenfassung bei Männistö [15].)

Entacapone ist in den klinisch verwendeten Dosierungen rein peripher wirksam. Bei höheren Dosierungen, z. B. 30 mg/kg Körpergewicht (KG), ist auch eine zentrale COMT-Hemmung nachweisbar [4], während für Tolcapone bei nichtmenschlichen Primaten vermutlich aufgrund seiner Lipophilie auch bei niedrigeren Dosierungen eine zentrale COMT-Hemmung nachgewiesen wurde

[6]. Für den klinischen Effekt wird jedoch sowohl für Tolcapone wie für Entacapone die periphere Hemmung der COMT verantwortlich gemacht [3].

In *In-vitro*-Studien konnte die selektive Hemmung der COMT durch Entacapone gezeigt werden; bei *Ex-vivo*-Studien fand sich, dass die COMT stärker im Striatum als in der Rattenleber gehemmt wird, während Erythrozyten und Duodenum in geringem Maße Ziel von Entacapone sind [20].

Bei *In-vivo*-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass nach Applikation von Levodopa und Carbidopa die Konzentration von Dopamin im Blut deutlich zunahm, wenn zuvor Entacapone verabreicht worden war [16]. Im Rattengehirn nimmt bei kombinierter Levodopa/Entacapone-Gabe die Konzentration von Dopamin, DOPAC und Homovanillinsäure im Striatum dramatisch zu [20]; eine Übersicht findet sich bei McNeely u. Davis [17].

Interessanterweise scheinen Entacapone (oder Tolcapone) allein (30 mg/kg KG ohne gleichzeitige L-Dopa-Gabe) Verhaltensveränderungen bei Versuchstieren ohne Beeinflussung der zentralen Katecholaminspiegel auslösen zu können [14].

Die therapeutische Breite von Entacapone ist groß, die LD₅₀ bei Mäusen liegt bei 500 mg/kg KG und wird durch L-Dopa, Clorgylin, Selegilin und Desipramin nicht beeinträchtigt, während Amphetamin, Nomifensin und Yohimbin die

Übersicht

LD₅₀ etwas reduzierten [25]. Der Abbau von Entacapone erfolgt im Wesentlichen hepatisch-bilär, allerdings ist die interindividuelle Variabilität sehr hoch [5]. Höchstwahrscheinlich wird Entacapone – wie Tolcapone – in der Leber glukuronidiert [13]. Jedoch scheint die Glukuronisationskinetik nicht allein für die unterschiedlichen Halbwertszeiten verantwortlich zu sein [28]. Die Halbwertszeit von Tolcapone beträgt ca. 1,8 h [8]; bei Entacapone ist nach ca. 45 min eine 50%ige Ausscheidung erreicht, so dass Entacapone in einer Dosis von 200 mg zu jeder L-Dopa-Gabe gegeben werden sollte [11] (bis zu einer Höchstdosis von 2000 mg/d). Das Akkumulationsrisiko ist demnach für beide Substanzen gering.

Übersicht über wichtige klinische Studien zu Entacapone

Nach Angaben des Herstellers wurden seit 1990 (bis Ende 1998) 25 Studien der Phase I, 16 Studien der Phase II und 9 Studien der Phase III durchgeführt, wobei von den 3 Zulassungsstudien die amerikanische sog. Seesaw-Studie [21] und die nordische Nomecomt-Studie [22] bereits publiziert sind. Die ebenfalls wichtige Celomen-Studie für den deutschen und den österreichischen Raum ist abgeschlossen und wird zur Publikation vorbereitet.

Phase I

Aus der Phase I sei exemplarisch die Arbeit von Keränen et al. hervorgehoben [11], die an gesunden Freiwilligen zeigen konnte, dass Entacapone die Wirkdauer (und damit area under the curve – AUC) vergrößert, ohne dass der Spitzenspiegel und die Geschwindigkeit, mit der dieser Spitzenspiegel von L-Dopa erreicht wird, verändert waren. Allerdings ist dieser Effekt sehr viel deutlicher bei Standard-L-Dopa als mit Retardpräparationen zu finden [1, 10], und zwar sowohl an gesunden Probanden als auch an Patienten (Abb. 2). Sundberg et al. stellten in einer 2. Studie [24] fest, dass Entacapone weder hämodynamische noch EKG-Parameter maßgeblich beeinflusste.

Phase II

Aus der Phase II sei exemplarisch die klinische Arbeit von Ruottinen u. Rinne aus dem Jahr 1996 zitiert, die in einer

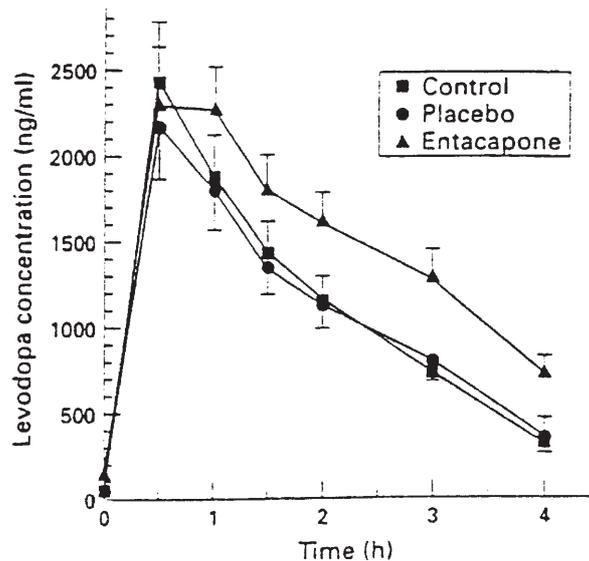


Abb. 2 ▲ Mittlere Plasmakonzentrationen von Levodopa während des Levodopa-Tests nach einer individuellen oralen Dosis von Levodopa/Decarboxylasehemmer (Kontrolltag) und nach 4 Wochen begleitender Placebo- oder Entacapone-Therapie bei Parkinson-Patienten (Mittelwert (± SEM), n=23). (Originalabbildung aus [23])

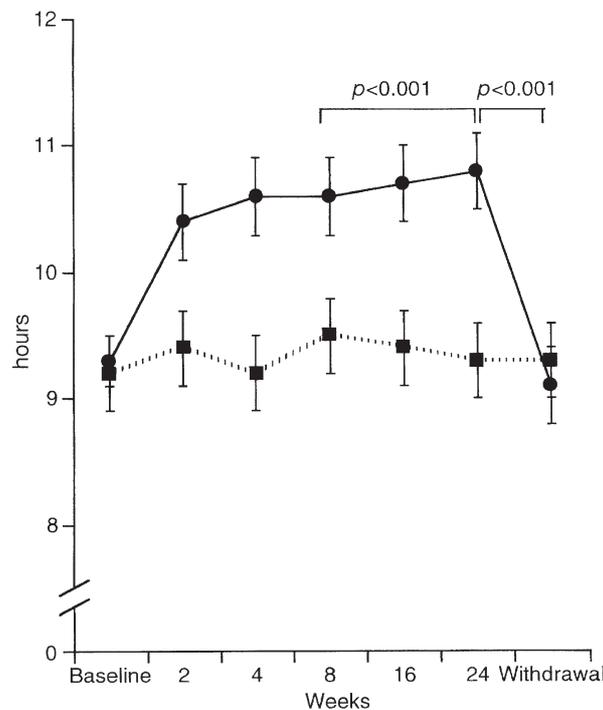


Abb. 3 ▲ Mittlere (± SEM) ON-Zeit, übertragen aus Tagebüchern. Unterschiede in der Behandlung wurden für die letzten 3 Visiten unter Therapie berechnet ($p < 0,001$). Die Differenz des Auswascheffektes wurde für die Visite nach Beendigung der Studie und die letzte Visite unter Therapie berechnet ($p < 0,001$). ■=Placebo; ●=Entacapone. (Originalabbildung aus [22])

doppelblinden Studie die Verlängerung der L-Dopa-Wirkung an Patienten zeigen konnte [23]. In dieser Arbeit waren im Wesentlichen die später an größeren Patientenzahlen bestätigten Ergebnisse vorweggenommen, nämlich eine durchschnittliche Zunahme der Wirkdauer von L-Dopa um 34 min je Einmalgabe, eine Zunahme der täglichen "On-Zeit" um 2,1 h und der Möglichkeit, die tägliche L-Dopa-Dosis um 19% zu reduzieren.

Phase III

Hiermit übereinstimmend fanden in der Phase III sowohl amerikanische (sog. Seesaw-Studie: "safety and effectiveness of entacapone study assessing wearing off") [21] als auch nordeuropäische (Nomecomt) [22] multizentrische Studien eine Verbesserung der On-Phasen von jeweils 5% bzw. 13% bei gleichzeitiger Reduktion der L-Dopa-Dosis um ca. 12% über einen Beobachtungszeitraum von 24 Wochen. In der nordeuropäischen Studie wurde zusätzlich festgestellt, dass ein maximaler Effekt nach ca. 8 Wochen erreicht wird und über 24 Wochen stabilisiert werden kann. Von Bedeutung ist auch, dass nach Auswaschen von Entacapone der Effekt nach 24 Wochen vollständig reversibel ist (Abb. 3). Diese Ergebnisse wurden durch die deutsch-österreichische Celomen-Studie im wesentlichen bestätigt, die jedoch noch nicht publiziert ist. In dieser Studie verlängerte sich die On-Zeit um 16% bzw. 1,7 h (Deuschl, persönliche Mitteilung).

Indikationen zur Therapie mit COMT-Hemmung

Nach der oben dargestellten Studienlage liegt die Hauptindikation der COMT-Hemmung bei Parkinson-Patienten, die nach fortgesetzter L-Dopa-Therapie unter einem sog. "wearing off" oder Wirkungsfluktuationen leiden. Hierunter versteht man ein Nachlassen der L-Dopa-Wirkung und Verschlechterung der Parkinsonsymptomatik zwischen den einzelnen L-Dopa-Einnahmen. Das bekannte Problem, dass L-Dopa mit Proteinen um die intestinale Resorption und um die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke konkurriert, wird durch Entacapone nicht geändert.

In einer kürzlich publizierten Studie [26] ergab sich als unvorhergesehener Effekt der gemeinsamen Gabe von

Levodopa und Entacapone, dass sich die mittlere effektive Konzentration von Levodopa in Abhängigkeit vom eingesetzten Decarboxylaseinhibitor unterschied. Sie war bei Carbidopa niedriger als bei Benserazid, wobei sich klinisch allerdings keine Unterschiede zwischen den Decarboxylasehemmern ergaben. Für dieses Ergebnis fanden die Autoren keine befriedigende Erklärung, so dass über die Relevanz für die tägliche Praxis jetzt noch nicht entschieden werden kann. Interessanterweise konnte in dieser Studie auch kein entscheidender Einfluss des 3-OMD-Spiegels im Serum auf die Pharmakokinetik von Entacapone festgestellt werden.

Die Datenlage bezüglich des Einsatzes von COMT-Hemmern bei Parkinsonpatienten ohne Fluktuationen ist noch zu dünn, um eine abschließende Beurteilung zu erlauben. Interessanterweise konnte jedoch in einer plazebo-kontrollierten Studie mit Tolcapone über einen Zeitraum von 6–12 Monaten beobachtet werden, dass mit Verum behandelte Patienten nur in 14% der Fälle, dagegen mit Plazebo behandelte Patienten in 26% der Fälle Fluktuationen entwickelten [7 27]. Dies könnte bedeuten, dass COMT-Hemmer die pulsatile Stimulation der L-Dopa-Rezeptoren vermindern bzw. die Entwicklung eines L-Dopa-Langzeitsyndroms hinauszögern könnten. Ob eine Subgruppenanalyse der Patienten ohne Fluktuationen unter Entacapone das Ergebnis bestätigen könnte, wird gegenwärtig geprüft.

Nebenwirkungen und Risiken von Entacapone (und Tolcapone)

Generell kann Entacapone als gut verträglich angesehen werden. Die überwiegend dopaminergen Nebenwirkungen wie Exazerbation von Dyskinesien, vermehrtes Auftreten von Halluzinationen oder Verwirrheitszuständen sind nach Anpassung der L-Dopa-Dosis in der Regel reversibel. Peak-dose-Dyskinesien können nach Reduktion der L-Dopa-Dosis in Einzelfällen sogar vermindert werden. Schwierigkeiten können sich nach unserer klinischen Erfahrung jedoch bei Patienten mit schweren Fluktuationen, mit plötzlichen Off-Phasen, mit ausgeprägten Dyskinesien (z. B. Patienten mit einem ausgeprägtem L-Dopa-Langzeitsyndrom) ergeben. Das

könnte an der verlängerten Halbwertszeit von L-Dopa liegen, wodurch die Steuerbarkeit von L-Dopa eher abnehmen könnte.

Weitere Nebenwirkungen wie Übelkeit, posturale Hypotension und Schwindel sind vermutlich ebenfalls auf die höhere Bioverfügbarkeit von L-Dopa nach COMT-Hemmung zurückzuführen und machen eine Reduktion der L-Dopa-Dosis erforderlich (ca. 10–30%).

Eine weitere nichtdopaminerge Nebenwirkung betrifft das Auftreten einer therapieresistenten Diarrhö, die typischerweise nach ca. 1–3 Monaten nach Therapiebeginn auftritt und deren Häufigkeit für Entacapone ca. 7–12% [22] und für Tolcapone ca. 10–15% [27] beträgt. Möglicherweise könnte eine bei Hunden beobachtete erhöhte intestinale Sekretion nach Tolcapone-Exposition zu dieser Diarrhö beitragen [12]. Die Diarrhö führt bei ca. der Hälfte der betroffenen Patienten zu einem Abbrechen der Therapie mit COMT-Hemmern. Vereinzelt können Patienten nach einer längeren Therapiepause von einigen Monaten erneut mit COMT-Hemmern behandelt werden, ohne dass es zu einem Rezidiv der Diarrhö kommt.

Eine harmlose, aber aufklärungsbedürftige Nebenwirkung betrifft die Orangerotverfärbung des Urins, die regelmäßig nach Einnahme von Entacapone auftritt. Diese Verfärbung tritt pH-abhängig auf und begründet sich darauf, dass Entacapone selbst ein Farbstoff ist (A. Gordin, persönliche Mitteilung).

Als wichtigste potenzielle Nebenwirkung von Tolcapone sind 3 Fälle von tödlich verlaufenden Leberversagen unter Tolcapone zu nennen [2]. Dies hat dazu geführt, dass die Zulassung von Tolcapone in Europa seit dem 17.11.1998 ruht; in den USA ist die Rezeptierung von Tolcapone an strenge Auflagen (u. a. engmaschige Leberwertkontrollen) gebunden. Diese Entwicklung hat verständlicherweise zu einer allgemeinen Verunsicherung bei den Ärzten im Umgang mit dem anderen klinisch verfügbaren COMT-Hemmer Entacapone geführt. Sie ist jedoch aus theoretischen wie auch aus empirischen Gründen nicht berechtigt. Über die Plazebogruppe hinausgehende Transaminasenerhöhungen sind nur für Tolcapone bei etwa 4% der Patienten beschrieben wurden. Dagegen findet sich keine signifikante Erhöhung der Leberenzyme bei Entaca-

Übersicht

pone- im Vergleich zu plazebobehandelten Patienten.

Dies ist die Quintessenz einer bislang erst in Abstractform publizierten Sicherheitsstudie zu Entacapone (Filomen-Studie), die vor Bekanntwerden der möglichen fatalen Leberschädigung durch Tolcapone unspezifisch alle Sicherheitsparameter von Entacapone einschließlich der Laborwerte über 12 Monate untersuchte [18]. Ging es bei dieser Studie zunächst um allgemeine Nebenwirkungen wie Durchfälle, Verfärbung des Urins, EKG-Veränderungen oder Laborwertveränderungen, so sind die Daten dieser Studie mittlerweile in eine Metaanalyse zu Leberwertveränderungen eingegangen. Sie stammen von 406 mit Entacapone und 296 mit Plazebo behandelten Patienten. Dabei sind die Prozentzahlen für Plazebo in der Regel höher oder gleich hoch wie unter Entacapone, so dass darauf geschlossen werden kann, dass Entacapone im Vergleich zu Plazebo keine statistisch relevante Veränderung von Leberenzymen induziert. (Tabelle 1). Die als Sicherheitsstudie geplante, bereits erwähnte Celomen-Studie, die in Kürze erstmals in Abstractform vorgestellt werden wird, zeigt an höheren Patientenzahlen ein noch etwas günstigeres Bild (G. Deuschl, persönliche Mitteilung).

Eine Erklärungsmöglichkeit für die größere Sicherheit von Entacapone im Vergleich zu Tolcapone könnte darauf beruhen, dass Entacapone im Gegensatz und Tolcapone nicht die mitochondriale Atmungskette beeinträchtigt [19].

Hiervon unabhängig empfehlen die Autoren jedoch monatliche Kontrollen der Leberwerte beim Einsatz von Entacapone vor dem Hintergrund der beträchtlichen Verunsicherung nach dem derzeitigen Verbot von Tolcapone.

Zusammenfassende Würdigung des Therapieprinzips der COMT-Hemmung mit Entacapone

Eigene Erfahrung

Die Erfahrung der Autoren, die auch an der Celomen-Studie teilgenommen haben, beruht mittlerweile auf circa 60 Patienten, die mit Entacapone behandelt sind.

Vierundzwanzig Patienten sind nach unseren verfügbaren Unterlagen, nachdem die Zulassung von Tolcapone zum Ruhen kam, auf Entacapone umgestellt worden. Anders als während der Celomen-Studie haben wir jedoch nicht regelmäßig Tagebücher ausgegeben, so dass wir hinsichtlich der Fluktuationen auf die Angaben der Patienten angewiesen sind. Allerdings haben wir bei jeder Visite den Wert der "Unified Parkinson's Disease Rating Scale" (UPDRS) (Teil III) bestimmt, so dass wir punktuell Veränderungen objektivieren können. Vier dieser Patienten sind nach der Umstellung auf Entacapone wegen deutlicher Verschlechterung, die sich auch unter Erhöhung der übrigen dopaminergen Medikation nicht beherrschen ließ, wiederum auf Tolcapone eingestellt. Ein Patient tolerierte Entacapone nicht, weswegen der Dopamin-

agonist erhöht werden musste. Bei 2 Patienten besserte sich der UPDRS-Wert nach der Umstellung auf Entacapone deutlich, ein Patient erfuhr nur unter Entacapone, nicht unter Tolcapone, eine Besserung des wearing off. Der Median der verfügbaren Daten liegt unter Tolcapone bei 17 (Mittelwert 17,4; Bereich 2–39) und unter Entacapone bei 18 (Mittelwert 20,8; Bereich 3–40). Die Verlängerung der On-Zeit bewegt sich nach unserer klinischen Erfahrung in der in Studien berichteten Größenordnung von etwa 10–15%.

Nebenwirkungen sind im Wesentlichen dopaminerg und unter der Anpassung der L-Dopa-Dosis reversibel. Bei keinem dieser Patienten wurde eine klinisch relevante Erhöhung der Leberwerte festgestellt, im Übrigen auch nicht unter der zuvor durchgeführten Tolcapone-Therapie. Im Rahmen der Celomen-Studie und der anschließenden Sicherheitsphase beträgt die Beobachtungszeit jetzt mittlerweile 5 Jahre.

Fazit für die Praxis

Zusammenfassend sind die Wirkungen von COMT-Hemmern für Parkinson-Patienten mit Fluktuationen ausreichend dokumentiert und derzeit für diese Patientengruppe zugelassen. Dabei lassen sich 3 wesentliche Effekte beobachten:

- stabile, länger als 6 Monate dauernde und nach Absetzen reversible Verlängerung der On-Zeiten mit entsprechender Verringerung der Off-Phasen,

Tabelle 1

Veränderungen der Leberwerte unter Entacapone bzw. Plazebo in der Sicherheitsstudie "Filomen" (Originalabbildung des Posters mit freundlicher Genehmigung des Autors [18])

Parameter	PCS-Kriterien ^a	Entacapone, n=406			Plazebo, n=296		
		Zahl der untersuchten Patienten	Anstieg PCS n ^b	% der Gesamtzahl	Zahl der untersuchten Patienten	Anstieg PCS n	% der Gesamtzahl
S-ALAT	>3xOG	403	1	0,3	293	2	0,7
S-ASAT	>3xOG	403	2	0,5	293	2	0,7
S-gGT	>3xOG	403	4	1,0	293	2	0,7
S-AP	>3xOG	403	1	0,2	293	1	0,3
Bilirubin	>2 mg/dl	319	2	0,6	205	1	0,5

^a = Überschreitung des oberen Grenzwerte (OG) wurde als potentiell klinisch signifikant (PCS) angesehen; ^b = eine Patientin hatte signifikant erhöhte Werte von S-ALAT, S-ASAT, S-γGT und S-AP. Sie hatte transienten Ikterus aufgrund von Gallenblasensteinen

- Reduktion der L-Dopa-Dosis,
- Verbesserung der Qualität der On-Phasen, was prinzipiell einer besseren Verträglichkeit von L-Dopa entsprechen könnte.

Abgesehen von der möglichen Lebertoxizität von Tolcapone sind sowohl Entacapone als auch Tolcapone gut verträglich. Die Nebenwirkungen sind vorrangig dopaminerg und umfassen Dyskinesien, Verwirrtheit und Halluzinationen, die durch eine rasche Reduktion der L-Dopa-Dosis vermindert werden können. Dies setzt allerdings eine engmaschige neurologische Kontrolle zu Beginn einer Behandlung mit COMT-Hemmern voraus. Nach noch unpublizierten präklinischen Studien und eigener Erfahrung können COMT- und MAO-Hemmer problemlos kombiniert werden.

Die Einführung der COMT-Hemmung als Adjuvanz zur L-Dopa-Therapie stellt ein neues Wirkprinzip in der Parkinsontherapie dar. Der Stellenwert ist historisch durchaus mit der Einführung von Decarboxylasehemmern Ende der 60er Jahre zu vergleichen. Ähnlich wie bei Decarboxylasehemmern wird die L-Dopa-Therapie durch die COMT-Hemmung optimiert, d. h. weniger L-Dopa muss peripher verabreicht werden, um im ZNS einen gleichmäßigeren und vermutlich höheren L-Dopa-Spiegel zu gewährleisten. Dies führt im Sinne einer Glättung zu einer Verringerung von Wirkungsfrequenzen und einer Verlängerung der On-Zeiten. Für Entacapone sind im Gegensatz zu Tolcapone bisher keine signifikanten Transaminasenerhöhungen beschrieben worden und aufgrund des differenten Metabolismus auch nicht zu erwarten.

Literatur

1. Ahtila S, Kaakkola S, Gordin A et al. (1995) **Effect of entacapone, a COMT inhibitor, on the pharmacokinetics and metabolism of levodopa after administration of controlled-release levodopa-carbidopa in volunteers.** Clin Neuropharmacol 18:46–57
2. Assal F, Spahr L, Hadengue A, Rubbia-Brandt L, Burkhard PR (1998) **Tolcapone and fulminant hepatitis.** Lancet 352:958
3. Baas H (1998) **Diskussion.** Aktual Neurol 25 [Suppl 4]:282
4. Brannan T, Prikkhojan A, Yahr MD (1997) **Peripheral and central inhibitors of catechol-O-methyltransferase: effects on liver and brain COMT activity and L-Dopa metabolism.** J Neural Transm 104:77–87
5. DeSanti C, Giulianotti PC, Pietrabissa A, Mosca F, Pacifici GM (1998) **Catechol-O-methyltransferase: variation in enzyme activity and inhibition by entacapone and tolcapone.** Eur J Clin Pharmacol 54:215–219
6. Doudet DJ, Chan GL, Holden JE, Morrison KS, Wyatt RJ, Ruth TJ (1997) **Effects of catechol-O-methyltransferase inhibition on the rates of uptake and reversibility of 6-fluoro-L-Dopa trapping in MPTP-induced parkinsonism in monkeys.** Neuropharmacology 36:363–371
7. Dupont E, Burgunder JM, Findley LJ, Olsson JE, Dorflinger E (1997) **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 12:928–934
8. Jorga KM, Fotteler B, Heizmann P, Zurcher G (1998) **Pharmacokinetics and pharmacodynamics after oral and intravenous administration of tolcapone, a novel adjunct to Parkinson's disease therapy.** Eur J Pharmacol 54:443–447
9. Jorga KM, Fotteler B, Sedek G, Nielsen T, Aitken J (1998) **The effect of tolcapone on levodopa pharmacokinetics is independent of levodopa/carbidopa formulation.** J Neurol 245:223–230
10. Kaakkola S, Gordin A, Mannisto PT (1994) **General properties and clinical possibilities of new selective inhibitors of catechol O-methyltransferase.** Gen Pharmacol 25:813–824
11. Keränen T, Gordin A, Karlsson M et al. (1994) **Inhibition of soluble catechol-O-methyltransferase and single-dose pharmacokinetics after oral and intravenous administration of entacapone.** Eur J Clin Pharmacol 46:151–157
12. Larsen KR, Dajani EZ, Dajani NE, Dayton MT, Moore JG (1998) **Effects of tolcapone, a catechol-O-methyltransferase inhibitor, and sinemet on intestinal electrolyte and fluid transport in conscious dogs.** Dig Dis Sci 43:1806–1813
13. Lautala P, Kivimaa M, Salomies H, Elovaara E, Taskinen J (1997) **Glucuronidation of entacapone, nitecapone, tolcapone, and some other nitrocatechols by rat liver microsomes.** Pharm Res 14:1444–1448
14. Li YH, Wirth T, Huotari M, Laitinen K, MacDonald E, Männistö PT (1998) **No change of brain extracellular catecholamine levels after acute catechol-O-methyltransferase inhibition: a microdialysis study in anaesthetized rats.** Eur J Pharmacol 356:127–137
15. Männistö PT (1994) **Clinical potential of catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitors as adjuvants in Parkinson's disease.** CNS Drugs 1:172–179
16. Männistö PT, Kaakkola S, Nissinen E, Linden IB, Pohto P (1988) **Properties of novel effective and highly selective inhibitors of catechol-O-methyltransferase.** Life Sci 43:1465–1471
17. McNeely W, Davis R (1997) **Entacapone.** CNS Drugs 8:79–88
18. Myllylä VV and the Filomen Study Group (1998) **Long-term safety of entacapone as adjunct of levodopa in patients with Parkinson's disease.** Mov Dis 13 [Suppl 2]:294
19. Nissinen E, Kaheinen P, Penttilä KE, Kaivola J, Linden IB (1997) **Entacapone, a novel catechol-O-methyltransferase inhibitor for Parkinson's disease, does not impair mitochondrial energy production.** Eur J Pharmacol 340:287–294
20. Nissinen E, Linden IB, Schultz E, Pohto P (1992) **Biochemical and pharmacological properties of a peripherally acting catechol-O-methyltransferase inhibitor entacapone.** Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 346:262–266
21. Parkinson Study Group (1997) **Entacapone improves motor fluctuations in levodopa treated Parkinson's disease patients.** Ann Neurol 42:747–755
22. Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J, Nomecomt Study Group (1998) **Entacapone enhances the response in parkinsonian patients with motor fluctuations.** Neurology 51:1309–1314
23. Ruottinen HM, Rinne UK (1996) **Entacapone prolongs levodopa response in a one month double blind study in parkinsonian patients with levodopa related fluctuations.** J Neurol Neurosurg Psychiatr 60:36–40
24. Sundberg S, Scheinin M, Illi A, Akkila J, Gordin A, Keränen T (1993) **The effects of the COMT inhibitor entacapone on haemodynamics and peripheral catecholamine metabolism during exercise.** Br J Clin Pharmacol 36:451–456
25. Törnwall M, Männistö PT (1991) **Acute toxicity of three new selective COMT inhibitors in mice with special emphasis on interactions with drugs increasing catecholaminergic neurotransmission.** Pharmacol Toxicol 69:64–70
26. Trocóniz IF, Naukkarinen TH, Ruottinen HM, Rinne UK, Gordin A, Karlsson MO (1998) **Population pharmacodynamic modeling of levodopa in patients with Parkinson's disease receiving entacapone.** Clin Pharmacol Ther 64:106–116
27. Waters CH, Kurth M, Bailey P et al. (1997) **Tolcapone in stable Parkinson's disease: efficacy and safety of long-term treatment.** Neurology 49:665–671
28. Wikberg T, Vuorela A, Ottoila P, Taskinen J (1993) **Identifications of major metabolites of the catechol-O-transferase inhibitor entacapone in rats and humans.** Drug Metab Dispos 21:81–92