

P-aktuell

Informationen zu Morbus Parkinson und extrapyramidalen Bewegungsstörungen

Newsletter der Österreichischen Parkinson Gesellschaft

Konsensusstatement der Österreichischen Parkinson Gesellschaft:

Einsatz von COMT-Hemmern in der Parkinson-Therapie – Aktueller Stellenwert von Tolcapon –

AUTOREN:

W. Poewe, R. Katzenschlager, G. Wenning, G. Ransmayr

CO-AUTOREN:

Konsensus-Panel-Mitglieder (in alphabetischer Reihenfolge angeführt)

E. Auff, C. Bancher, U. Baumhackl, T. Brücke, A. Djamshidian, A. Doppelbauer,
W. Gerschlager, G. Hochschorner, E. Ott, H. Paulus, W. Pirker, F. Schautzer, D. Volc

Editorial

Seit ihrer Markteinführung vor ca. 10 Jahren haben sich COMT-Hemmer zu einem festen Bestandteil der Pharmakotherapie von L-Dopa-behandelten Parkinson-Patienten mit Wirkungsfluktuationen entwickelt. Allerdings musste der von den beiden verfügbaren Substanzen Tolcapon und Entacapon zuerst eingeführte COMT-Hemmer Tolcapon schon nach kurzer Zeit in der EU vom Markt genommen werden, nachdem die europäische Zulassungsbehörde nach Auftreten von drei tödlich verlaufenden Fällen von Tolcapon-induzierter Hepatopathie die Sicherheit von Tolcapon für die Parkinson-Therapie nicht mehr gegeben sah. Somit wurde für den EU-Raum Entacapon zum einzig verfügbaren COMT-Hemmer, während in den USA, aber auch in der Schweiz Tolcapon unter strikter Überwachung der Leberfunktion weiterhin als Second-Line-Option verschreibbar war.

Seit 2004 hat sich nun vor dem Hintergrund neuer Daten sowohl zur Sicherheit wie auch zur vergleichenden Effektivität von Tolcapon und Entacapon die europäische Zulassungslage geändert. Tolcapon ist als „second-line“ Option für Patienten mit ungenügender Wirkung von Entacapon zur Behandlung von Wirkungsfluktuationen zugelassen. Dennoch bleibt sein Einsatz – vor allem aufgrund der strikten Auflagen zum engmaschigen Monitoring der Leberfunktionsproben – bislang in den meisten europäischen Ländern begrenzt. Mit der vorliegenden Übersicht zur Pharmakologie und Datenlage hinsichtlich Effektivität und Sicherheit dieses Medikaments will die österreichische Parkinson-Gesellschaft ihren Mitgliedern, sowie allen interessierten Neurologinnen und Neurolo-

gen eine aktuelle Informationsbasis für Therapieentscheidungen im Zusammenhang mit dem Einsatz von COMT-Hemmern in der Parkinson-Therapie geben. Dies geschieht nicht zuletzt auch unter dem Eindruck, dass mit Tolcapon eine wichtige zweite Option in der COMT-Hemmer-Therapie für jene Patienten zur Verfügung steht, die mit Entacapon nicht ausreichend gebessert werden können. Solchen Kranken sollte trotz noch immer relativ restriktiver Monitoring-Vorschriften seitens der EMEA ein Therapieversuch mit Tolcapon nicht vorenthalten werden. Wir hoffen, dass diese Ausgabe von P-aktuell ein willkommenes Update zur Parkinson-Therapie dieser Medikamentenklasse der COMT-Hemmer darstellt.

o.Univ.-Prof. Dr. W. POEWE

1. Pharmakokinetik von L-Dopa und Pathogenese motorischer Komplikationen

Auch 45 Jahre nach den ersten klinischen Berichten von Birkmayer und Hornykiewicz über die beeindruckende Wirksamkeit von L-Dopa in der Behandlung der motorischen Symptome der Parkinson-Krankheit bleibt diese Substanz die noch immer wirksamste Form der medikamentösen Parkinson-Behandlung. Trotz der oft dramatischen motorischen Symptomverbesserung, welche eine L-Dopa-Therapie der Parkinson-Krankheit erreichen kann, wird der langfristige Erfolg dieser Behandlung bei vielen Patienten durch die Entwicklung motorischer Komplikationen in Form von dosisabhängigen oder zufallsartigen Wirkungsschwankungen und Dyskinesien deutlich eingeschränkt. Die Mechanismen, welche zu motorischen Komplikationen im Laufe einer chronischen L-Dopa-Therapie führen, werden heute nur zum Teil verstanden. Dennoch besteht Konsens, dass sie aus einer Wechselwirkung zwischen fortschreitender Neurodegeneration nigrostriaraler Projektionen und bestimmter pharmakokinetischer Eigenschaften von L-Dopa resultieren.¹

L-Dopa-Pharmakokinetik

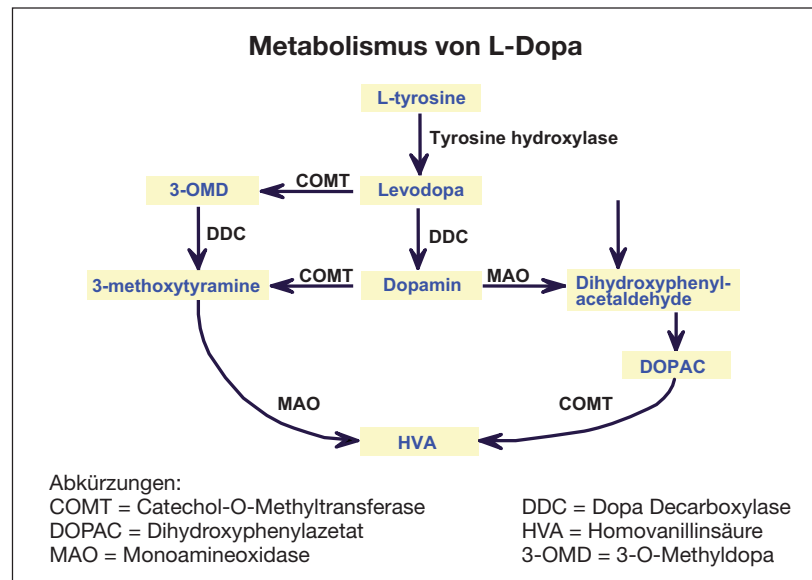
L-Dopa ist ein Medikament mit kurzer Halbwertszeit. Die meisten pharmakokinetischen Studien bei gesunden Probanden und bei Parkinson-Patienten erbrachten Daten gemäß einem 2-Kompartiment-Modell mit einer schnellen Alpha-Phase mit einer Halbwerts-

zeit von 5 – 10 Minuten und einer langsameren terminalen Beta-Phase mit einer Eliminationshalbwertszeit von 50 – 120 Minuten.^{2,3} Der physiologische enzymatische Abbau von oral eingenommenem L-Dopa besteht in einer peripheren Decarboxylierung in Magenwand und Leber durch das Enzym aromatische Aminosäuredecarboxylase (Dopa-Decarboxylase, DDC). Das so gebildete Dopamin ist nicht liquor-schrankengängig und wird weiter durch die Enzyme Monoaminoxidase B (MAO-B) und Catechol-O-Methyltransferase (COMT) zu den Hauptmetaboliten 3,4 Dihydroxyphenylacetyl-säure (DOPAC) und 3-Methoxytyramin (3 MT) metabolisiert (siehe Abbildung 1).

Da in der Peripherie (Gastrointestinaltrakt, Leber) aus L-Dopa gebildetes Dopamin nicht ins Gehirn gelangen kann und somit ohne therapeutischen Nutzen bleibt, war die Einführung von peripher wirksamen Hemmstoffen der Aminosäuredecarboxylase eine wichtige Voraussetzung für den Erfolg der L-Dopa-Therapie des Parkinson-Syndroms. Die pharmakokinetische Konsequenz einer kombinierten Verabreichung von L-Dopa und Decarboxylase-Hemmstoffen besteht in einem Shift des enzymatischen Abbaues von oral eingenommenem L-Dopa zur Metabolisierung durch das vor allem in der Leber enthaltene Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT).^{4,5} Auf diese Weise entstehen unter einer L-Dopa Therapie bereits im Einzeldosis-Test signifikante Spiegel des nunmehr zum Hauptmetaboliten gewordenen Produktes 3-O-Methyl-Dopa (siehe Abbildung 2). 3-O-Methyl-Dopa hat eine wesentlich längere Halbwertszeit als L-Dopa selbst (ungefähr 12 Stunden) und kann in hohen Konzentrationen sogar den Bluthirnschranken-transport von L-Dopa kompetitiv hemmen.⁶

Neben der kurzen Halbwertszeit von

Abbildung 1



L-Dopa tragen eine Reihe weiterer Faktoren zu schwankenden Blutspiegelverläufen bei oraler L-Dopa-Therapie bei. Hierzu gehört die Variabilität der gastrointestinalen Absorption von L-Dopa, die ihrerseits wiederum auf mehreren Faktoren beruht (siehe Abbildung 3).

Zum einen kann L-Dopa direkt aus dem Magen nicht absorbiert werden, sodass verzögerte Magenentleerung (z.B. nach Mahlzeiten oder Einnahme von Antacida oder anderen magenmotilitätsbeeinflussenden Medikamenten) zu verzögerten Blutspiegelspitzen führt. Demgegenüber kommt es nach

Abbildung 2

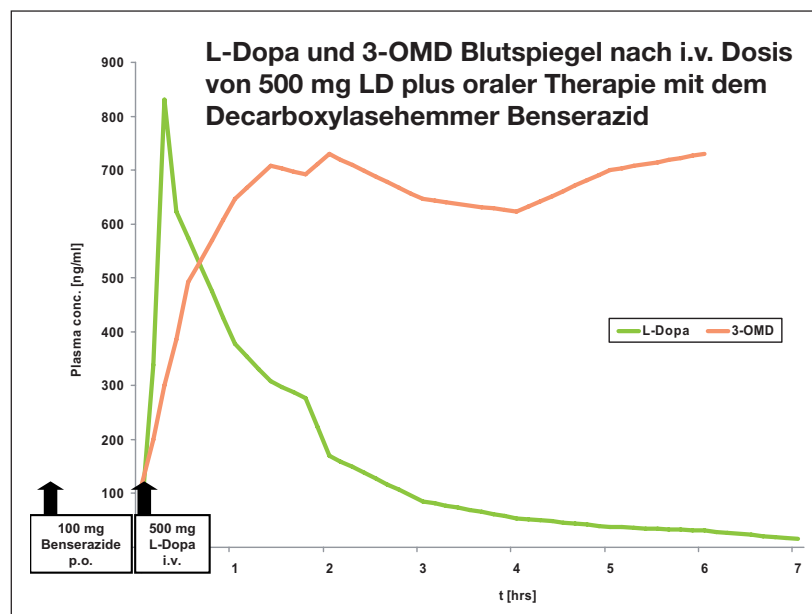
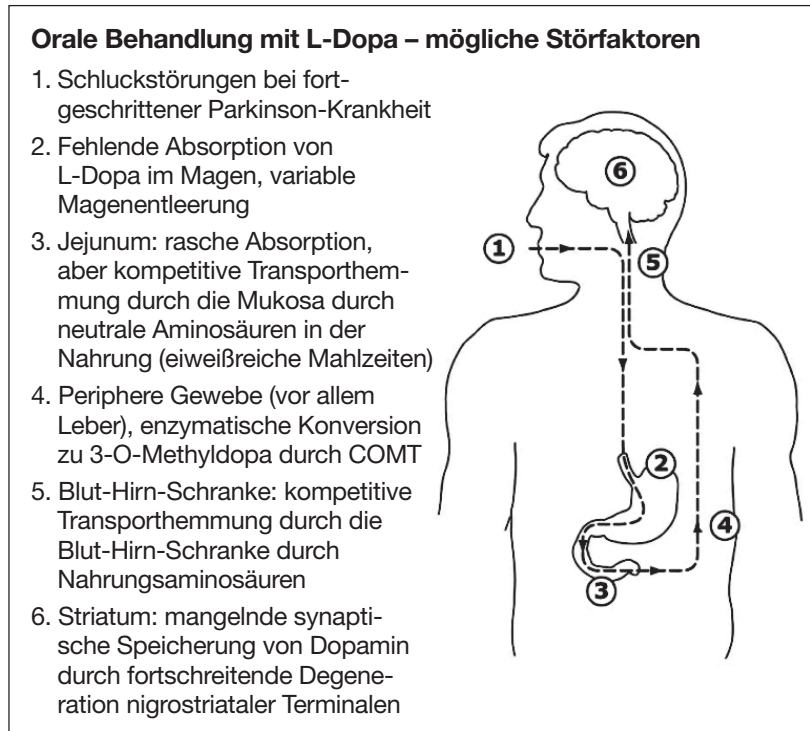


Abbildung 3



Übertritt von L-Dopa in das Duodenum und proximale Jejunum zu einer sehr raschen und effizienten Absorption durch einen aktiven, Carrier-gestützten Transportprozess.⁷ Dieser kann seinerseits durch konkurrierende Nah-

rungsaminosäuren kompetitiv gehemmt werden, sodass nach eiweißreichen Mahlzeiten unter Umständen eine deutlich verminderte oder völlig unterdrückte L-Dopa-Absorption resultiert.^{8,9} Ähnliche kompetitive Hemmvorgänge kön-

nen sich auch an der Blut-Hirn-Schranke abspielen und den Übertritt von L-Dopa in das ZNS blockieren (siehe Abbildung 4).

Bedeutung der L-Dopa-Pharmakokinetik für die Entwicklung motorischer Fluktuationen

In den frühen Stadien der Parkinson-Krankheit verfügen betroffene Patienten über eine Reserve an funktionalen, erhalten gebliebenen, dopaminergen nigrostriatalen Projektionsneuronen. Die exogene L-Dopa-Therapie entfaltet dabei ihre Wirkung durch eine intraneuronale Aufnahme und enzymatische Umwandlung von L-Dopa zu Dopamin mit anschließender synaptischer Speicherung und regulierter Freisetzung aus erhalten gebliebenen nigrostriatalen Terminalen.¹⁰ Oszillationen im Plasmaspiegel infolge der kurzen L-Dopa-Halbwertszeit oder der oben beschriebenen möglichen Variationen in der gastrointestinalen Absorption bzw. im Blut-Hirn-Schranken-Transport bleiben in diesen Krankheitsphasen ohne klinisches Korrelat. Es wird angenommen, dass dies durch eine erhaltene zentrale Speicherkapazität für aus exogenem L-Dopa gebildetes Dopamin bedingt ist, die eine Pufferwirkung gegenüber peripheren Blutspiegelschwankungen vermittelt. Auf diese Weise kann auch trotz diskontinuierlicher L-Dopa-Zufuhr zum Gehirn letztlich eine kontinuierliche Dopaminfreisetzung im Striatum erfolgen (siehe Abbildung 4). Mit dem progressiven Verlust an nigrostriatalen Nervenendungen mit fortschreitender Krankheitsdauer kommt es jedoch zunehmend zu klinisch in Erscheinung tretenden Wirkungsschwankungen. Wearing-off-Fluktuationen, also ein vorzeitiger Wirkverlust am Dosisende, reflektieren schließlich in ihrem Zeitverlauf die der Halbwertszeit von L-Dopa entsprechenden Oszillationen im Blutspiegel. Zusätzlich kommt es mit fortschreitender Krankheitsdauer und Therapiedauer auch zu

Abbildung 4

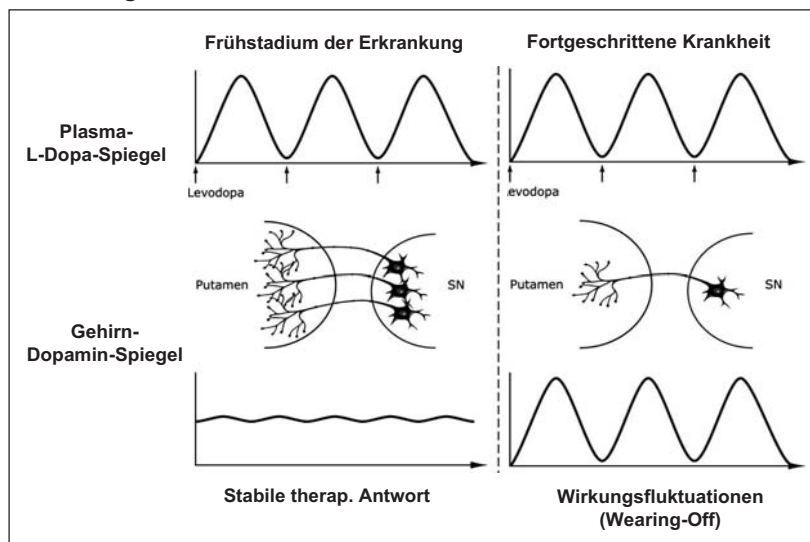


Tabelle 1

Klassifikation von L-Dopa-abhängigen motorischen Fluktuationen

Klinisches Muster	Pathophysiologie
• Wearing-Off	L-Dopa Halbwertszeit präsynaptische Speicherung
• Verzögertes „On“	Magenentleerung Intestinale Absorption
• Dosisversagen („No-On“)	Magenentleerung Intestinale Absorption Blut-Hirn-Schranken-Transport
• Komplexes ON-OFF	Striatale pharmakodynamische Mechanismen

Veränderungen in der zentralen Pharmakodynamik von L-Dopa, sodass letztendlich je nach zugrundeliegendem Mechanismus verschiedene Typen von Wirkungsschwankungen unterschieden werden (siehe Tabelle 1).

L-Dopa-Pharmakokinetik und Entwicklung von medikamentös induzierten Dyskinesien

Zahlreiche experimentelle und klinische Befunde sprechen dafür, dass auch die Entwicklung von L-Dopa-induzierten Dyskinesien durch schwankende L-Dopa-Blutspiegel und letztlich daraus resultierender diskontinuierlicher synaptischer Dopaminfreisetzung an nigrostriatalen Synapsen mit sogenannter „pulsatiler“ Dopaminrezeptorstimulation gefördert wird.¹ So konnte in verschiedenen Tiermodellen der Parkinson-Krankheit gezeigt werden, dass die Verabreichung von Dopaminagonisten mit kurzer Halbwertszeit zur Entwicklung von Dyskinesien führt, während lang wirksame Agonisten keine Dyskinesien induzierten.^{11,12} Gleichartige Unterschiede konnten auch in Experimenten beobachtet werden, welche die diskontinuierliche, pulsatile Gabe eines dopaminergen Pharmakons mit seiner kontinuierlichen Zufuhr

verglichen.¹³ Dem entsprechen auch klinische Studien mit kontinuierlichen Infusionen von Dopaminagonisten wie Apomorphin oder Lisurid, die selbst bei Patienten mit schon ausgebildeten L-Dopa-induzierten Dyskinesien zu einer Rückbildung dieser Unruhebewegungen führten.¹⁴⁻¹⁶ Letztendlich sind auch für L-Dopa selbst gleichartige Beobachtungen an dyskinetischen Parkinson-Patienten gemacht worden, welche nach Wechsel auf eine intraduodenale, kontinuierliche L-Dopa-Infusionstherapie deutlich geringer ausgeprägte dyskinetische Reaktionen zeigten.

Zusammenfassend illustrieren die Beziehungen zwischen L-Dopa-Pharmakokinetik und der Entwicklung motorischer Komplikationen die Notwen-

digkeit, die orale L-Dopa-Therapie im Sinne einer Erreichung kontinuierlicher Blutspiegel und damit letztendlich kontinuierlicherer zentraler dopaminergener Stimulation zu optimieren.

2. Pharmakologie der COMT-Hemmer

Das Wirkprinzip der COMT-Hemmer beruht auf einer Verlängerung der L-Dopa-Plasma-Halbwertszeit durch Inhibierung des nach Hemmung der Aminosäuredecarboxylase wichtigsten abbauenden Enzyms. Die beiden in Österreich zugelassenen COMT-Hemmer (Entacapon und Tolcapon) sind Nitro-Cathechol-Verbindungen (siehe Abbildung 5), welche jeweils eine reversible Hemmung der COMT bewirken.

Entacapon wird nach oraler Einnahme rasch absorbiert und erreicht nach weniger als einer Stunde die maximale Plasmakonzentration. Die Absorption wird nicht wesentlich durch Nahrungsaufnahme beeinflusst, und die Halbwertszeit ist mit 1 – 2 Stunden (siehe Tabelle 2) ähnlich der von L-Dopa. Der Hauptmetabolismus von Entacapon erfolgt in der Leber mit der Bildung von Glucuroniden; 80 – 90% einer Dosis werden durch den Stuhl ausgeschieden, 10 – 20% durch den Urin.

Tolcapon (3,4-dihydroxy-4'-methyl-5-nitrobenzophenone) ist ein selektiver, reversibler, oral wirksamer Hemmer der peripheren COMT (Gastrointestinal-

Abbildung 5

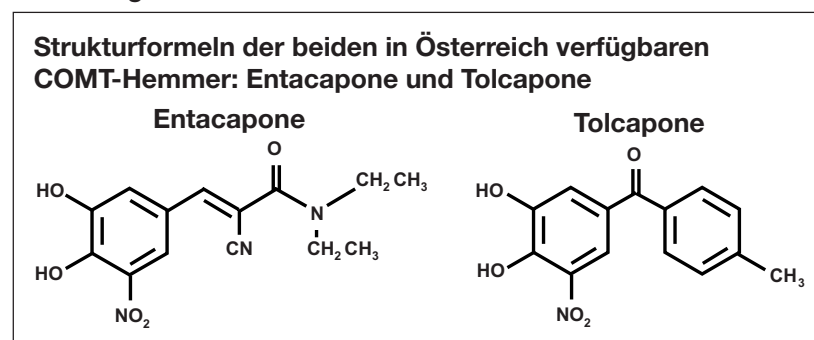


Tabelle 2

Klinische Pharmakologie von Entacapone und Tolcapone

	Entacapone	Tolcapone
Tmax	0.4 – 0.9	1.4 – 1.8
Bioverfügbarkeit	36 %	65 %
T1/2	1 – 2.2 h	1 – 4 h
Plasma-Clearance	48 L/h	7 L/h
Plasmaproteinbindung	98%	99.8%
COMT-Hemmer	reversibel	reversibel
Wirkort	peripher	peripher/zentral

trakt, Leber, Niere, Erythrozyten) und wirkt auch auf die in der Glia lokalisierte zerebrale COMT, welche Dopamin in 3-Methoxytyramin metabolisiert.

Nach oraler Einnahme von Tolcapone wird in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis (in klinischen Versuchen mit gesunden männlichen Probanden 10 mg-800mg Einzeldosen) nach durchschnittlich ein bis zwei Stunden die maximale Plasmakonzentration erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt dosisabhängig 1.7 bis 3.4 Stunden, in der therapeutisch üblichen Dosierung von 100 mg durchschnittlich 2 Stunden. Der größte Teil von Tolcapone wird durch Konjugation zum inaktiven Glukuronid metabolisiert und nur ein geringer Anteil wird durch Transmethylierung in 3-O-Methyltolcapone umgewandelt. Die Ausscheidung erfolgt zu 60 % über den Urin und zu 40 % über die Fäzes. Nur etwa 0,5 % werden unverändert renal ausgeschieden.

Die Hemmung der peripheren COMT (gemessen in Erythrozyten) ist dosisabhängig. Eine maximale COMT-Hemmung von 80% wird bei Dosierungen von 200 mg Tolcapone und mehr erreicht (dagegen wird die COMT

unter 200 mg Entacapone um 65% gehemmt). Die Wirkung von Tolcapone setzt unvermittelt ein, erreicht in weniger als 2 Stunden ihr Maximum und hält ebenso dosisabhängig 4 bis 21 Stunden an (bei 200 mg Einzeldosis 15 Stunden time to recovery of baseline-activity). Das Ausmaß der COMT-Hemmung wird nicht von der L-Dopa-Dosis beeinflusst. Tolcapone, gleichzeitig mit L-Dopa+Decarboxylasehemmer verabreicht, bewirkt eine signifikante Verlängerung der Plasma-Halbwertszeit von L-Dopa durch eine deutliche Reduktion der L-Dopa-Clearance (um 45-100%). Die Fläche unter der L-Dopa-Plasma-Konzentrationskurve wird durch Tolcapone um 60-100% vergrößert (Entacapone: 35%), während die maximale L-Dopa-Plasmakonzentration (Cmax) und das Intervall zwischen oraler L-Dopa- und Tolcapone-Einnahme und maximaler Plasmakonzentration (Tmax) nicht signifikant beeinflusst werden.¹⁷⁻¹⁹

Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass dieser Effekt von Tolcapone auf den Plasmaverlauf sich auch in einer entsprechenden Verlängerung der klinischen Wirkung einer Einzeldosis L-Dopa widerspiegelt.²⁰ Dies gilt sowohl für die Kombination mit Stan-

dard- als auch mit Controlled release-L-Dopa-Präparaten.²¹

Da klinische Studien eine geringere Wirkung bei 50 mg aber keinen zusätzlichen Wirkungsgewinn bei 400 mg zeigten, liegen die klinisch verwendeten Dosierungen bei 100 bzw. 200 mg.

3. Wirksamkeit von COMT-Hemmern in der Parkinson-Therapie – Evidenz aus kontrollierten Studien

Wirkung auf ON- und OFF-Dauer bei fluktuierenden Patienten

Die Cochrane-Gruppe veröffentlichte im Jahr 2004 eine Metaanalyse der entsprechend den Cochrane-Kriterien geeigneten placebokontrollierten randomisierten Studien mit Entacapone und Tolcapone bei Patienten mit motorischen Fluktuationen, wobei das Augenmerk auf der Gesamtwirkung der COMT-Hemmer als Klasse im Vergleich zu Placebo lag.²² Insgesamt acht Studien verglichen Entacapone mit Placebo,²³⁻³⁰ vier hatten eine Dauer von sechs Monaten. In den vier Studien, die diese Parameter berichteten, fanden sich eine signifikante Reduktion der täglichen OFF-Dauer und Zunahme der täglichen ON-Dauer.²² Dem gegenüber stehen Resultate aus sechs Tolcapone-Studien, die eine Dauer von sechs Wochen bis drei Monate umfassten.³¹⁻

³⁶ OFF- und ON-Dauer-Änderungen konnten von vier Studien berechnet werden und waren signifikant deutlicher als unter Placebo.²²

Eine rezent als Abstract vorgestellte neuerliche Interpretation dieser Daten zeigt Unterschiede in der Effektivität der beiden COMT-Hemmer auf.³⁷ Aus dieser Arbeit stammen auch die Tabellen 3 und 4, welche die entsprechend den Cochrane-Kriterien nach Studienqualität gewichteten placebokorrigierten mittleren Änderungen von ON- und OFF-Zeit unter 200 mg Entacapone bzw. den üblichen Tolcapone-Dosierungen (3 x 100 und 3 x 200

Tabelle 3

Gewichtetes Mittel der placebokorrigierten mittleren Differenzen in der ON-Dauer-Verlängerung aus allen in die Metaanalyse inkludierten Studien.

„Gewichtung“: Prozess in der Metaanalyse, bei dem jeder Studie ein Multiplikator, basierend auf Qualitätsrating zugeordnet wird. Dadurch erhalten Studien höherer Qualität mehr Gewicht im Gesamtergebnis.

	Studienanzahl	Patienten		Gewichtetes Mittel der placebokorrigierten mittleren Differenzen (Stunden)	95% CI
		Placebo	Aktiver Arm		
Entacapon	4	301	389	1.01	0.62 - 1.39
Tolcapon*	4	339	333	1.86	1.29 - 2.42

* Beinhaltet die 100- und 200-mg-Arme der Studien Adler 1997 und Baas 1997.
95% CI = Konfidenzintervall; angegeben sind der jeweils niedrigste in einer Studie berichtete untere und der höchste obere Grenzwert.
Aus: Lees Mov Disord 2007;22(suppl 16):S93

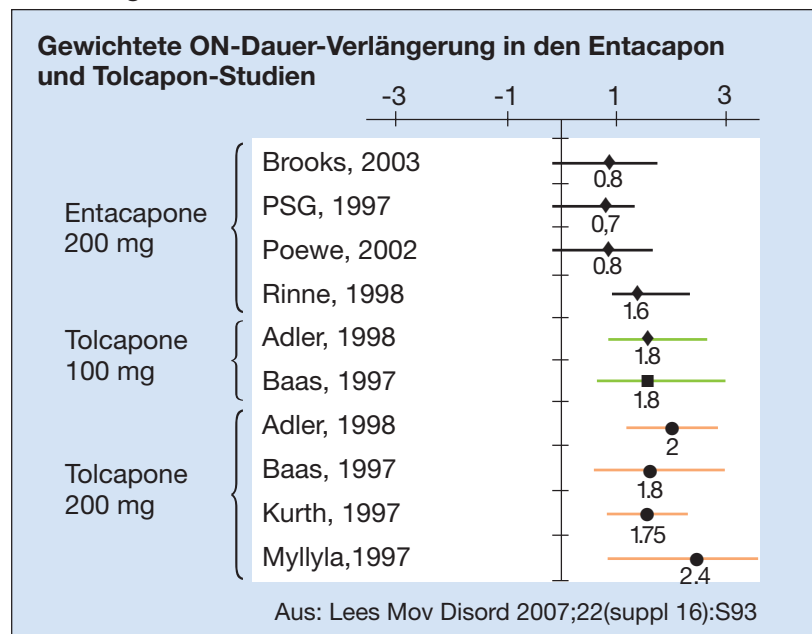
mg/Tag) darstellen. Die Abbildungen 6 und 7 zeigen jeweils Ausschnitte aus dem Cochrane-Review.^{22,37}

Obwohl der Cochrane-Review keine definitiven Schlüsse zu einer vergleichenden Wirksamkeit zieht, zeigen die Resultate numerisch jeweils ausgeprägtere Veränderungen unter Tolcapon als unter Entacapon. Alle Tolcapon-Studien zeigten eine mittlere placebokorrigierte Verlängerung der ON-Dauer von deutlich mehr als 1 Stunde, während nur eine Studie mit Entacapon eine mittlere ON-Dauer-Verlängerung von mehr als 1 Stunde aufwies. Die kleinste in einer Studie gefundene mittlere ON-Dauer-Verlängerung lag unter Entacapon bei 0.7 Stunden, unter Tolcapon bei 1.75 Stunden. Die größte ON-Verlängerung unter Entacapon lag bei 1.6 Stunden, unter Tolcapon bei 2.4 Stunden.

Die 95%-Konfidenzintervalle überlappen wenig, was als Hinweis auf einen auch statistisch relevanten Unterschied gewertet werden kann. Allerdings waren die Designs und Details der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien nicht ident, sodass ein tatsächlicher Unterschied nur durch eine randomisierte Head-to-Head-Vergleichsstudie nachgewiesen werden könnte.

Studien, die den Gesamt-UPDRS-Scor

Abbildung 6



re und UPDRS-Teil 2 (Aktivitäten des täglichen Lebens) und 3 (Motorik) miterfassten, fanden sowohl mit Entacapon als auch mit Tolcapon gering ausgeprägte aber statistisch signifikante Besserungen in diesen Parametern.²²

L-Dopa-Reduktion

Nur in einer Entacapon-Studie³⁰ war eine Reduktion der L-Dopa-Dosis

nicht erlaubt. Insgesamt betrug unter Entacapon die Reduktion der täglichen L-Dopa-Dosis im Mittel 55 mg/Tag.

In allen Tolcapon-Studien war eine L-Dopa-Reduktion erlaubt, und wo dies berichtet wurde, zeigte sich eine signifikante Reduktion von im Mittel 156 mg/Tag unter 3x100 mg Tolcapon



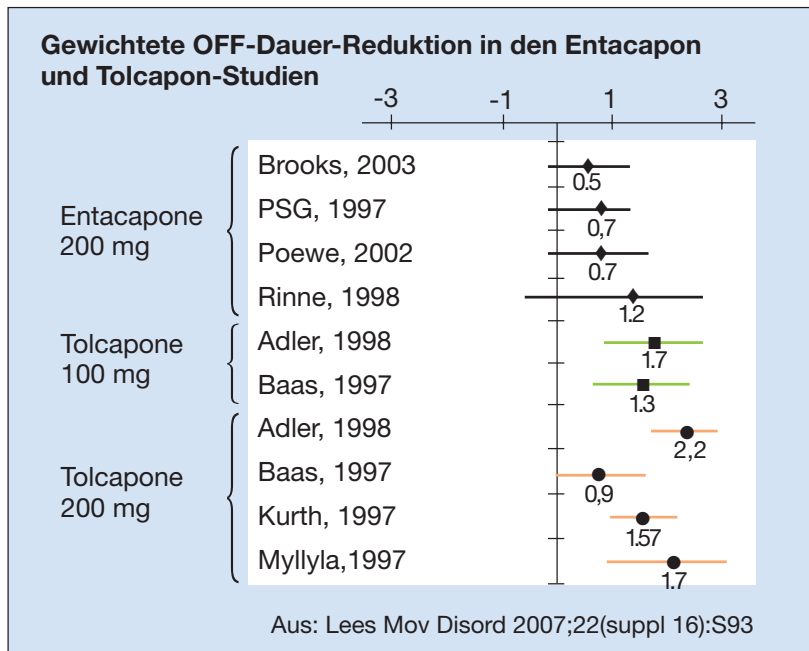
Tabelle 4

Gewichtetes Mittel der placebokorrigierten mittleren Differenzen in der OFF-Dauer-Verkürzung aus allen in die Metaanalyse inkludierten Studien.

	Studienanzahl	Patienten		Gewichtetes Mittel der Placebo-korrigierten mittleren Differenzen (Stunden)	95% CI
		Placebo	Aktiver Arm		
Entacapon	4	221	389	0.68	0.22 - 1.13
Tolcapon*	4	339	333	1.60	1.10 - 2.10

Aus: Lees Mov Disord 2007;22(suppl 16):S93

Abbildung 7



und 148 mg/Tag unter 3x200 mg Tolcapon.²²

Vergleichsstudien von COMT-Hemmern mit anderen Substanzen

Es gibt keine Studien, die für einen direkten Head-to-Head-Vergleich von Entacapon mit anderen Substanzen gepowert wären, aber eine Studie zum MAO-B-Hemmer Rasagilin verwendete Entacapon als aktiven Komparator und fand vergleichbare Ergebnisse bei der OFF-Dauer-Reduktion.³⁸ Eine of-

fene aber randomisierte Studie verglich Pergolid mit Tolcapon als Add-on zu L-Dopa bei fluktuierenden Patienten und fand ähnliche Wirksamkeit beider Substanzen bei etwas besserer Verträglichkeit von Tolcapon.³⁹ Die Lebensqualitätserfassung (PDQ-39) zeigte unter Tolcapon eine deutlichere Besserung.³⁹ Ein andere, ebenfalls offene, randomisierte Studie verwendete Bromocriptin als aktiven Komparator zu Tolcapon.⁴⁰ Hier fand sich kein signifikanter Unterschied in der ON- und OFF-

Dauer oder in den UPDRS-Scores zwischen beiden Substanzen, allerdings konnte L-Dopa unter Tolcapon signifikant stärker als unter Bromocriptin verringert werden.

Patienten ohne motorische Fluktuationen

Bei Patienten ohne motorische Fluktuationen zeigte eine relativ kleine (41 Patienten), randomisiert-kontrollierte 6-Monats-Studie mit Entacapon eine signifikante Besserung im Bereich Aktivitäten des täglichen Lebens im Vergleich zu Placebo, bei einer L-Dopa-Reduktion um 40 mg/Tag.²⁴ In einer größeren Studie mit 750 Patienten ohne Fluktuationen war über die Studiendauer von 24 Wochen eine L-Dopa-Reduktion nicht zulässig; hier fanden sich signifikante Besserungen gegenüber Placebo in mehreren Lebensqualitätsskalen und im Clinical Global Assessment, allerdings keine signifikante Änderung im motorischen Teil des UPDRS.⁴¹

Unter Tolcapon fand eine 6-Monats-Studie bei Patienten ohne motorische Fluktuationen eine geringe aber signifikante Besserung im Gesamt- und im motorischen UPDRS-Score sowie in den Aktivitäten des täglichen Lebens gegenüber Placebo; L-Dopa wurde leicht reduziert.⁴² Auch eine kleinere 6-Wochen-Studie fand gebesserte Aktivitäten des täglichen Lebens im Vergleich zu Placebo.³⁶ Allerdings wurden in beide Studien auch Patienten mit milden motorischen Fluktuationen ein-



geschlossen, was die Aussagekraft zum Einsatz von Tolcapon bei nicht-fluktuierenden Patienten einschränkt. Diese Daten zeigen für beide Substanzen Hinweise auf eine symptomatische Besserung von Patienten ohne motorische Fluktuationen und weisen auf eine etwas ausgeprägtere Wirksamkeit von Tolcapon hin. In dieser Indikation besteht allerdings für beide Substanzen keine Zulassung.

Therapieabbrüche

Die Abbruchhäufigkeit (aus allen Gründen) lässt ebenfalls indirekte Schlüsse auf die Wirksamkeit zu, weil neben der Verträglichkeit auch die subjektive Einschätzung der Wirksamkeit durch die Patienten in diesen Parameter eingeht. Studien, die hierzu Zahlen lieferten, ^{23,24,26,27,29} zeigten unter Entacapon eine Gesamtabbruchrate von 9.4-42.6%, mit einer insgesamt gegenüber Placebo signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit, die Therapie zu beenden.²² Dies ist auch in Einklang mit einer rezenten Studie, die – allerdings retrospektiv und auf Telefoninterviews beruhend – zeigte, dass sechs Monate nach Therapiebeginn nur mehr etwa die Hälfte der Patienten weiter Entacapon einnahm.⁴³

Zu Tolcapon gibt es Daten zu Gesamtabbruchraten aus zwei Studien; in diesen fand sich gegenüber Placebo kein erhöhtes Risiko, die Therapie zu beenden.²²

Daten zur Umstellung von Entacapon auf Tolcapon (Switch-Studien)

Es liegen zwar keine Studien vor, die Entacapon und Tolcapon direkt vergleichend untersuchen. Allerdings hat der nach der Auflassung bzw. Einschränkung der Zulassung im Jahr 1998 zwangsläufige Umstieg auf Entacapon Anlass zu Untersuchungen gegeben, die indirekte Hinweise in Bezug auf die Wirksamkeit im Vergleich ergeben: Eine Studie berichtete über eine Umstellung auf Entacapon bei 40 Patienten, bei denen Tolcapon aufgrund der Zulassungsänderung oder aufgrund von Nebenwirkungen (Diarrhoe bei 2, davon zusätzlich orthostatische Hypotonie bei 1, Erhöhung der Leberenzyme

bei 2) abgesetzt worden war.⁴⁴ Unter Tolcapon war die ON-Dauer um 15% gegenüber dem Ausgangswert verlängert worden, nach Umstellen auf Entacapon (nach einer Therapieunterbrechung) um 8%; die OFF-Zeit-Reduktion betrug 16% unter Tolcapon und 7% unter Entacapon. Bei den Patienten, die unter Tolcapon Diarrhoe oder orthostatische Hypotension entwickelt hatten, traten dieselben Nebenwirkungen auch unter Entacapon auf, sodass dieses abgesetzt werden musste; bei sechs weiteren Patienten führten Dyskinesien zum Absetzen.

Eine rezente Studie war von der European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) veranlasst worden, um Daten als Entscheidungsbasis für eine Wiedenzulassung von Tolcapon in der EU zur Verfügung zu haben.⁴⁵ 150 Patienten, die unter Entacapon weiter an Wirkungsschwankungen (≥ 3 Stunden OFF/Tag) litten, wurden auf Entacapon oder Tolcapon 3x100 mg/Tag randomisiert, die verblindete Beobachtung lief über 3 Wochen. Der primäre Endpunkt, eine ON-Dauer-Verlängerung um ≥ 1 Stunde pro Tag, wurde unter Tolcapon von 53% und unter Entacapon von 43% der Patienten erreicht; dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0.19$). Allerdings fanden sich in einer Reihe klinisch relevanter Sekundärendpunkte numerisch deutlich bessere Ergebnisse unter Tolcapon: Die mittlere ON-Dauer-Verlängerung betrug 1.63 Stunden (intention to treat ITT: 1.34 Stunden) gegenüber 0.77 (ITT: 0.65) Stunden unter Entacapon. Der Anteil an Tolcapon-behandelten Patienten mit insgesamt mäßiggradiger bis deutlicher Besserung lag bei 39% (Entacapon: 25%). Statistische Signifikanz erreichten die Unterschiede in der per protocol-Population beim Patientenanteil mit ≥ 3 Stunden ON-Verlängerung täglich – dieser lag unter Tolcapon bei 29% gegenüber 12% unter Entacapon – und in einem zusammengesetzten Endpunkt aus ≥ 1 Stunde ON-Verlängerung plus mindestens mäßiger klinischer Gesamtbesserung. Eine Zunahme an Dyskinesien war nicht unterschiedlich.

4. Sicherheit und Verträglichkeit

a) Hepatotoxizität

Innerhalb eines Jahres nach der Zulassung von Tolcapon in Europa wurden vier Patienten mit schweren hepatischen Komplikationen und tödlichem Verlauf in drei Fällen beobachtet. Die Ursache dieser Hepatotoxizität ist ungeklärt. Es werden u.a. eine Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung und auch ein mangelhafter Abbau des COMT-Hemmers durch „loss of function“-Mutationen im UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A9-Gen diskutiert.

Tolcapon wurde aufgrund der Todesfälle Ende 1998 vom europäischen Markt genommen. In den USA wurde die Verschreibung erheblich eingeschränkt durch die Notwendigkeit einer schriftlichen Patienten-Einverständniserklärung sowie die Empfehlung eines strikten Monitorings der Leberfunktionsparameter.

Eine kritische Re-Evaluierung der oben genannten vier Fälle hat in der Zwischenzeit ergeben, dass entweder keine Verlaufskontrollen der Leberfunktionsparameter durchgeführt wurden oder die im Beipackzettel empfohlenen Kontrollintervalle nicht eingehalten wurden. Zudem wurde die Behandlung mit Tolcapon in zwei Fällen fortgesetzt, obgleich bereits klinische Symptome einer Leberschädigung bestanden.⁴⁶⁻⁵⁰ Mittlerweile liegen nun Sicherheitsdaten von kontrollierten klinischen Studien mit Tolcapon bei mehr als 4000 Patienten vor. Bei einer protokollgemäßen Kontrolle der Leberfunktionsparameter wurden keine schwerwiegenden hepatischen Komplikationen beobachtet. In diesen Studien wurden Erhöhungen der Transaminasen von mehr als drei Standardabweichungen in etwa 1% der Patienten mit einer Tolcapon Dosis von 3 x 100 mg täglich sowie in 3% der Patienten im Dosis-Bereich von 3 x 200 mg täglich beobachtet. Diese Enzym-Erhöhungen führten bei 0.3% und 0.7% der Patienten zum Therapieabbruch. Die bisherigen Daten sprechen dafür, dass sich das Risiko für hepatotoxische Reaktionen nach dem sechsten Behandlungs-



monat deutlich verringert. Postmarketing Surveillance Berichte sowie andere Monitoringprogramme bestätigten ebenso, dass eine ernsthafte Hepatotoxizität unter Tolcapon selten auftritt. In 60.000 Patienten-Jahren, die zwischen 1999 und 2004 unter den verschärften FDA-Auflagen für die Verschreibung von Tolcapon in den USA ausgewertet wurden, ergab sich kein Tolcapon-assoziiertes Todesfall und nur ein Fall einer schweren Hepatotoxizität.⁴⁶⁻⁵¹

Aufgrund dieser Sachlage entschloss sich die FDA, das Leber-Monitoring für Tolcapon zu lockern. Die revidierten Empfehlungen für das Leber-Monitoring wurden im Februar 2006 eingeführt. Eine eingeschränkte Neu-Zulassung erfolgte schon 2004 EU-weit durch die EMEA. Die Vorschriften in Österreich und anderen EU-Ländern verlangen derzeit nach einer Baseline-Untersuchung vor Therapiebeginn eine zweiwöchentliche Kontrolle von GOT und GPT im ersten Behandlungsjahr. Im folgenden halben Jahr müssen alle vier Wochen und dann alle acht Wochen Kontrollen der Transaminasen erfolgen. Ein Abbruch der Therapie ist bereits bei einem einmaligen Überschreiten der Obergrenze des Normbereichs vorgeschrieben. In den USA wird nach der Baseline-Untersuchung ein halbes Jahr alle 2 – 4 Wochen kontrolliert, dann nach klinischer Notwendigkeit. Ein Absetzen wird nach Überschreiten der 2-fachen Obergrenze des Normbereichs verlangt.^{50,51} Vor kurzem wurde die Rekrutierung der EMEA-Label-Change-Studie ab-

geschlossen. Hierbei handelt es sich um eine europäische Anwendungsbeobachtung unter der Leitung von Prof. Lees, London, und Prof. Oertel, Marburg, in Kooperation mit dem deutschen Kompetenznetz Parkinson. Das Ziel der Studie ist es, Sicherheitsdaten zu sammeln, die als Basis für eine europaweite Umsetzung der gelockerten FDA-Sicherheitsvorgaben dienen sollen.

Das Tolcapon-Konsensus-Expertenpanel unterstützt diese Initiative, da die bisherigen Sicherheitsdaten die engmaschigen EMEA-Monitoring-Richtlinien als sehr restriktiv erscheinen lassen. Dies gilt insbesondere für die willkürliche Festlegung eines Cut-Offs für Transaminasen-Erhöhungen, der das Absetzen bereits bei einer einmaligen Erhöhung einer der Transaminasen zwingend vorschreibt.

b) Andere Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte:

Neben der potentiellen Hepatotoxizität sind weitere Verträglichkeitsaspekte zu beachten, die auch für Entacapon zutreffen.

- Tolcapon verstärkt die pharmakologischen Effekte von L-Dopa und kann somit dopaminerge Nebenwirkungen auslösen, die unter Umständen ausgeprägter sein können als unter Entacapon. Diese Nebenwirkungen schließen Dyskinesien ein, welche durch eine L-Dopa-Dosisreduktion in den meisten Fällen beherrscht werden können. Andere dopaminerge Nebenwirkungen sind

Nausea, orthostatische Hypotonie oder Beinödeme.

- Eine sehr häufig auftretende, für die Patienten gelegentlich irritierende aber harmlose Harnverfärbung ist auf die Nitrocatecholstruktur der COMT-Hemmer und ihrer Metaboliten zurückzuführen.
- Diarrhoe tritt bei bis zu 30% der Patienten innerhalb von sechs Monaten nach Therapiebeginn auf und kann mitunter so ausgeprägt sein, dass ein Abbruch der Behandlung in bis zu 10% der Patienten erforderlich wird.⁴⁷⁻⁵⁰ Ein Cochrane-Review fand keinen wesentlichen Unterschied im Auftreten von Diarrhoe unter Tolcapon und Entacapon.²² Bei Entacapon liegen die Zahlen in der Literatur für ein Auftreten bei 5-10%,^{52,53} wobei auch die etwas niedrigere Rate an dadurch bedingten Therapieabbrüchen (etwa 1/3 der betroffenen Patienten) für eine weniger starke Ausprägung unter Entacapon spricht.^{47,52} Die zugrunde liegenden Mechanismen sind nicht völlig geklärt, es wird aber ein Zusammenhang mit dem Grad der COMT-Hemmung angenommen.⁵²

5. Zusammenfassung und praktische Anwendung in der klinischen Routine

Das Auftreten von motorischen Fluktuationen – meist zunächst in der Form von Wearing-off am Dosisende – bedeutet ein Ende der lang wirksamen L-

Tabelle 5

Vergleich der EMEA- und FDA-Richtlinien für das Tolcapon-Monitoring

	EMEA	FDA
Lebermonitoring	1. Jahr: alle 2 Wochen Dann 6 Monate: alle 4 Wochen Dann: alle 8 Wochen	6 Monate: alle 2-4 Wochen Dann: nach ärztlichem Ermessen
Aussetzen der Medikation	GOT/GPT > ULN*	GOT/GPT > 2 x ULN

*upper limit of normal = Obergrenze des Normbereichs



Dopa-Wirkung, dem zunächst mit einer Adaptation der L-Dopa-Einzeldosen und -intervalle begegnet wird, begleitet von einer Aufklärung über mögliche Nahrungseinflüsse. Je nach Alter, Begleitsymptomatik, Verträglichkeit und individuellem Ansprechen ist bei vielen Patienten der Einsatz von Dopaminagonisten oder MAO-B-Hemmern und eventuell Amantadin zu erwägen.

COMT-Hemmer sind aufgrund der breiten Einsatzmöglichkeit, etwa auch bei älteren Patienten und solchen mit kognitivem Defizit oder anderen relativen Kontraindikationen für Dopaminagonisten, in vielen Fällen eine Option und sollten bereits beim ersten Auftreten von Wearing-off erwogen werden. COMT-Hemmer werden in den Leitlinien neurologischer Fachgesellschaften in Europa und in den USA in die Gruppe der Medikamente der 1. Wahl zur Therapie von L-Dopa-behandelten Parkinson-Patienten mit Wirkungsfluktuationen eingestuft.^{54,55} Die Zulassungsbestimmungen bedingen, dass, wenn ein COMT-Hemmer in Betracht gezogen wird, zuerst eine Behandlung mit Entacapon erfolgen muss.

Zur vergleichenden Wirksamkeit von Entacapon und Tolcapon lässt sich zusammenfassend aus den Studiendaten ableiten, dass beide Substanzen bei Patienten mit motorischen Wirkungsschwankungen zu einer Verkürzung der täglichen OFF-Dauer und einer entsprechenden Verlängerung der ON-Dauer führen. Dieser Effekt ist – soweit sich bei Fehlen direkt vergleichender Studien aussagen lässt – unter Tolcapon deutlicher ausgeprägt als unter Entacapon und liegt bei Tolcapon in derselben Größenordnung wie bei Dopaminagonisten. Eine Reduktion der L-Dopa-Dosis wird häufig ermöglicht; auch diese ist unter Tolcapon ausgeprägter.

Bei nicht wenigen der primär auf Entacapon eingestellten Parkinson-Patienten kommt es im Laufe der Langzeittherapie zum Therapieabbruch, auch wegen mangelnder Wirksamkeit. All

jene Patienten, die unter laufender Therapie eine ungenügende Kontrolle der Wirkungsfluktuationen erreichen, sollten eine alternative Behandlung mit Tolcapon angeboten bekommen. Auf Grund der kurzen Halbwertszeit von Entacapon ist eine solche Umstellung grundsätzlich innerhalb von 24 Stunden möglich. Wenn sich innerhalb von drei Wochen keine klinische Besserung einstellt, soll Tolcapon abgesetzt werden.

Ein in der Literatur beschriebenes etwas häufigeres Auftreten dopaminerger Nebenwirkungen, insbesondere von Dyskinesien, unter Tolcapon im Vergleich zu Entacapon ist mit hoher Wahrscheinlichkeit eine direkte Folge des unterschiedlichen Ausmaßes an COMT-Hemmung. Es bestehen daneben auch Hinweise auf ein häufigeres und auch stärker ausgeprägtes Auftreten von Diarrhoe unter Tolcapon als unter Entacapon.

Die Fälle schwerer Hepatotoxizität, die zur Suspendierung der EU-Zulassung führten, waren ohne entsprechendes Transaminasenmonitoring aufgetreten. Nach Prüfung der Sicherheitsdaten, die ein sehr seltenes Auftreten ernsthafter Hepatotoxizität erbrachte, wurden die

Sicherheitsauflagen von der FDA gelockert; in der EU ist eine Verschreibung unter Einhalten regelmäßiger Leberfunktionskontrollen wieder möglich. Eine Baseline-Untersuchung der Leberfunktionsparameter vor der ersten Tolcapon-Dosis ist erforderlich, sowie das weitere Monitoring der Leberfunktion gemäß Tabelle 5. Eine Steigerung auf 3 x 200 mg ist nur in Ausnahmefällen empfehlenswert; dann müssen die Leberfunktionskontrollen wie bei einer Neueinstellung durchgeführt werden.

6. Ausblick

Die COMT-Hemmer haben derzeit einen etablierten Stellenwert bei Patienten mit motorischen Fluktuationen, der auch dem derzeitigen Zulassungsstatus entspricht. Mehrere Studien erbrachten darüber hinaus den Nachweis einer geringen, aber signifikanten symptomatischen Wirksamkeit beider COMT-Hemmer bei Patienten ohne Wirkungsschwankungen. In der Zukunft sind auch Daten zum möglichen Stellenwert eines frühen Einsatzes von Entacapon im Hinblick auf eine mögliche Verzögerung motorischer Komplikationen durch eine bereits initial

Tabelle 6

Praktisches Vorgehen beim Einsatz von COMT-Hemmern in der Parkinson-Therapie

1. Sicherstellung der Behandlungsindikation: Wirkungsfluktuationen vom Wearing-OFF-Typ unter laufender L-Dopa-Therapie.
2. Ersteinstellung auf Entacapon (max. 10 Einzeldosen à 200 mg)
3. Bei ungenügender Wirksamkeit oder Therapieversagen Wechsel auf Tolcapon (3 x 100 mg) (Verordnung wird beschränkt auf die Verschreibung durch Ärzte, die in der Behandlung der fortgeschrittenen Parkinson-Erkrankung erfahren sind)
4. Regelmäßiges Lebermonitoring (GOT/GPT) nach vorgegebenem Schema:
 - erstes Behandlungsjahr alle 2 Wochen
 - folgende 6 Monate alle 4 Wochen
 - anschließend alle 8 Wochen
5. Absetzung bei Überschreitung des Grenzwertes der GOT/GPT bzw. bei Anzeichen einer beginnenden Leberinsuffizienz



gleichmäßigere L-Dopa-Wirkung zu erwarten.

Der nunmehr wieder ermöglichte Einsatz von Tolcapon bei motorischen Fluktuationen stellt eine deutliche Erweiterung der medikamentösen Therapiemöglichkeiten beim fortgeschrittenen M. Parkinson dar. Die derzeitigen, oben beschriebenen Richtlinien zur Überwachung der Leberfunktion machen nicht nur sehr häufige Kontrollen erforderlich, sondern erscheinen vor allem aufgrund der Verpflichtung, die Therapie bereits bei einem einmaligen Überschreiten des oberen Normwertes für eine Transaminase abbrechen, übermäßig restriktiv. Die derzeit laufende Untersuchung von Oertel und Lees gibt zur Hoffnung Anlass, dass es auch in der EU zu einer gewissen Lockerung der Monitoring-Auflagen für Tolcapon analog zu den Bestimmungen der FDA in den USA kommen wird. Bis dahin ist aber nach den EMEA-Richtlinien gemäß Tabelle 5 vorzugehen.

Literatur

- Olanow CW, Agid Y, Mizuno Y, Albanese A, Bonucelli U, Damier P et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: Current controversies. *Mov Disord* 2004; 19(9):997-1005
- Hardie RJ, Malcolm SL, Lees AJ, Stern GM, Allen JG. The pharmacokinetics of intravenous and oral levodopa in patients with Parkinson's disease who exhibit on-off fluctuations. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22(4):429-436.
- Nutt JG, Fellman JH. Pharmacokinetics of levodopa. *Clin Neuropharmacol* 1984; 7(1):35-49.
- Nutt JG, Woodward WR, Anderson JL. The effect of carbidopa on the pharmacokinetics of intravenously administered levodopa: the mechanism of action in the treatment of parkinsonism. *Ann Neurol* 1985; 18(5):537-543.
- Bartholini G, Kuruma I, Pletscher A. 3-O-methyl-dopa, a new precursor of dopamine. *Nature* 1971; 230(5295):533-534.
- Nutt JG, Woodward WR, Ganchar ST, Merrick D. 3-O-methyl-dopa and the response to levodopa in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1987; 21(6):584-588.
- Wade DN, Mearrick PT, Morris JL. Active transport of L-dopa in the intestine. *Nature* 1973; 242(5398):463-465.
- Nutt JG, Woodward WR, Hammerstad JP, Carter JH, Anderson JL. The „on-off“ phenomenon in Parkinson's disease. Relation to levodopa absorption and transport. *N Engl J Med* 1984; 310(8):483-488.
- Leenders KL, Poewe WH, Palmer AJ, Brenton DP, Frackowiak RS. Inhibition of L-[18F]fluorodopa uptake into human brain by amino acids demonstrated by positron emission tomography. *Ann Neurol* 1986; 20(2):258-262.
- Poewe W, Wenning G. Levodopa in Parkinson's Disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Baltimore: Williams&Wilkins, 1998: 177-190.
- Gagnon C, Bedard PJ, Di PT. Effect of chronic treatment of MPTP monkeys with dopamine D-1 and/or D-2 receptor agonists. *Eur J Pharmacol* 1990; 178(1):115-120.
- Bedard PJ, Di PT, Falardeau P, Boucher R. Chronic treatment with L-DOPA, but not bromocriptine induces dyskinesia in MPTP-parkinsonian monkeys. Correlation with [3H]spiperone binding. *Brain Res* 1986; 379(2):294-299.
- Olanow W, Schapira AH, Rascol O. Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000; 23(10 Suppl):S117-S126.
- Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, Manson AJ, Hoffman M, Swinn L et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord* 2005; 20(2):151-157.
- Colzi A, Turner K, Lees AJ. Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64(5):573-576.
- Stocchi F, Ruggieri S, Vacca L, Olanow CW. Prospective randomized trial of lisuride infusion versus oral levodopa in patients with Parkinson's disease. *Brain* 2002; 125(Pt 9):2058-2066.
- Dingemans J, Jorga KM, Schmitt M, Gieschke R, Fotteler B, Zurcher G et al. Integrated pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel catechol-O-methyltransferase inhibitor tolcapone during first administration to humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57(5):508-517.
- Jorga K, Fotteler B, Schmitt M, Nielsen T, Zurcher G, Aitken J. The effect of COMT inhibition by tolcapone on tolerability and pharmacokinetics of different levodopa/benserazide formulations. *Eur Neurol* 1997; 38(1):59-67.
- Roberts JW, Coralocattelli G, Bravi D, Amantea MA, Mouradian MM, Chase TN. Catechol-O-Methyltransferase Inhibitor Tolcapone Prolongs Levodopa Carbidopa Action in Parkinsonian-Patients. *Neurology* 1993; 43(12):2685-2688.
- Limousin P, Pollak P, Pfenen JP, Tournier-Gervason CL, Dubuis R, Perret JE. Acute administration of levodopa-benserazide and tolcapone, a COMT inhibitor, Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18(3):258-265.
- Jorga KM, Fotteler B, Heizmann P, Zurcher G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics after oral and intravenous administration of tolcapone, a novel adjunct to Parkinson's disease therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54(5):443-447.
- Deane KH, Spieker S, Clarke CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4):CD004554.
- Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 1997; 42(5):747-755.
- Brooks DJ, Sagar H. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled, double blind, six month study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(8):1071-1079.
- Fenelon G, Gimenez-Roldan S, Montastruc JL, Bermejo F, Durif F, Bourdeix I et al. Efficacy and tolerability of entacapone in patients with Parkinson's disease treated with levodopa plus a dopamine agonist and experiencing wearing-off motor fluctuations. A randomized, double-blind, multicentre study. *J Neural Transm* 2003; 110(3):239-251.
- Myllylä VV, Kuitalahti ER, Haapaniemi H, Leinonen M; FILOMEN Study Group. Twelve-month safety of entacapone in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2001 Jan; 8(1):53-60.
- Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kuitalahti ER, Leinonen M. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta Neurol Scand* 2002; 105(4):245-255.
- Im JH, Jeon BS, Lee MS. A multicentre, double-blind, placebo-controlled study to assess efficacy and safety of entacapone in Korean patients with Parkinson's disease experiencing end-of-dose deterioration. *Mov Disord* 2002; 17:S40 (Abstract).
- Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm PJ. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. No-mecomat Study Group. *Neurology* 1998; 51(5):1309-1314.
- Ruottinen HM, Rinne UK. A double-blind pharmacokinetic and clinical dose-response study of entacapone as an adjuvant to levodopa therapy in advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19(4):283-296.
- Adler CH, Singer C, O'Brien C, Hauser RA, Lew MF, Marek KL 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(8):1089-1095.
- Baas H, Beiske AG, Ghika J, Jackson M, Oertel WH, Poewe W 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(4):421-428.
- Myllylä VV, Jackson M, Larsen JP, et al: Effect and safety of tolcapone in levodopa-treated Parkinson's disease patients with „wearing-off“ phenomenon: A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Neurol* 1997; 4: 333-341.
- Kurth MC, Adler CH, Hilaire MS, Singer C, Waters C, LeWitt P 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(1):81-87.
- Rajput AH, Martin W, Saint-Hilaire MH, Dorflinger E, Pedder S. Tolcapone improves motor function in parkinsonian patients with the „wearing-off“ phenomenon: a double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Neurology* 1997; 49(4):1066-1071.
- Dupont E, Burgunder JM, Findley LJ, Olsson JE, Dorflinger E. 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(6):928-934.
- Lees AJ, Achenbach H. Tolcapone as an alternative to entacapone for adjunctive therapy in Parkinson's disease: an evidence-based efficacy comparison. *Mov Disord* 2007; 22(suppl 16):S93 (Abstract).
- Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005; 365(9463):947-954. →

EVENTS

39. Koller W, Lees A, Doder M, Hely M. Randomized trial of tolcapone versus pergolide as add-on to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Mov Disord* 2001; 16(5):858-866.
40. Agid Y, Destee A, Durif F, Montastruc JL, Pollak P. Tolcapone, bromocriptine, and Parkinson's disease. French Tolcapone Study Group. *Lancet* 1997; 350(9079):712-713.
41. Olanow CW, Kieburtz K, Stern M, Watts R, Langston JW, Guarnieri M et al. Double-blind, placebo-controlled study of entacapone in levodopa-treated patients with stable Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004; 61(10):1563-1568.
42. Waters CH, Kurth M, Bailey P, et al: Tolcapone in stable Parkinson's disease: efficacy and safety of long-term treatment. *Neurology* 1997; 49: 665-671.
43. Parashos SA, Wielinski CL, Kern JA. Frequency, reasons, and risk factors of entacapone discontinuation in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27(3):119-123.
44. Onofrij M, Thomas A, Iacono D, Di Iorio A, Bonanni L. Switch-over from tolcapone to entacapone in severe Parkinson's disease patients. *Eur Neurol* 2001; 46(1):11-16.
45. Entacapone to tolcapone switch: Multicenter double-blind, randomized, active-controlled trial in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22(1):14-19.
46. Lew MF, Kricorian G. Results From a 2-Year Centralized Tolcapone Liver Enzyme Monitoring Program. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30(5):281-286.
47. Olanow CW, Watkins PB. Tolcapone: An Efficacy and Safety Review (2007). *Clin Neuropharmacol* 2007; 30(5):287-294.
48. Keating GM, Lyseng-Williamson KA. Tolcapone: a review of its use in the management of Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2005; 19(2):165-184.
49. Olanow CW. Tolcapone and hepatotoxic effects. *Tasmar Advisory Panel. Arch Neurol* 2000; 57(2):263-267.
50. Montvale N, Thompson P. *Tasmar (tolcapone) prescribing information. Physician's Desk Reference*. 2006.
51. Watts R, Kricorian G. Evaluation of liver-related adverse events with tolcapone: a review of 7 years of worldwide safety data. *Mov Disord* 2005; 20(10):118. (Abstract)
52. Poewe W. The role of COMT inhibition in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology*. 2004 Jan 13;62(1 Suppl 1):S31-8.
53. Factor SA, Molho ES, Feustel PJ, Brown DL, Evans SM. Long-term comparative experience with tolcapone and entacapone in advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 2001 Sep-Oct;24(5):295-9.
54. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, Hallett M, Miyasaki J, Stevens J, Weiner WJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66:983-995.
55. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2006 Nov;13(11):1186-202.

Kongresskalender 2007/2008

22. – 24. November 2007 Jahrestagung der Österreichischen Parkinson Gesellschaft (ÖPG)

Congress Igls, Eugenpromenade 2,
6080 Igls-Innsbruck

Information:

Univ.-Klinik für Neurologie,
Innsbruck, Anichstraße 35
Mag. Gabriele Schobesberger
T: +43-512-504-23988
F: +43-512-504-23852
gabriele.schobesberger@i-med.ac.at
www.parkinson.at

9. – 13. Dezember 2007 17th International Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, Amsterdam, Niederlande

Information:

CPO Hanser Service
berlin@cpo-hanser.de
www.parkinson2007.de

6. – 9. Februar 2008 6. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie, Congress Innsbruck, Rennweg 3, Innsbruck, Austria

Information:

PCO tyrol congress, Rennweg 3,
6020 Innsbruck
T: +43-512-575 600
F: +43-512-575 607
oegn2008@come-innsbruck.at

5. – 12. April 2008 60th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Chicago, IL, USA

Information:

American Academy of Neurology,
1080 Montreal, Avenue, St. Paul,
MN 55116,
memberservice@aan.com

7. – 11. Juni 2008 18th Meeting of the European Neurological Society, Nice, France

Information:

Julia Bichler, ENS Administrative
Secretariat, c/o AKM Congress
Service, Clarastraße 57, 4005
Basel
ensinfo@akm.ch
www.akm.ch/ens2008

22. – 26. Juni 2008 MDS 12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Chicago, IL, USA

Information:

MDS International Secretariat
T: +1-414-276-2145
F: +1-414-276-3349
congress@movementdisorders.org

Die Erstellung des Konsensus-
statements wurde durch einen
unrestricted grant unterstützt von
Dr. Kolassa + Merz GmbH
Gastgebgsasse 5-13
A-1231 Wien
Tel. +43/1/869 16 04
Fax: +43/1/869 16 04 18
Email: officecd@merz.co.at
Web: www.kolassa-merz.co.at

Impressum:
Herausgeber: Österreichische Parkinson Gesellschaft,
Universitätsklinik für Neurologie, Anichstr. 35, 6020
Innsbruck, Tel: +43/512/504/23850, Fax: +43/512/
504-23852 • Für den Inhalt verantwortlich: O. Univ.-
Prof. Dr. W. Poewe, Univ.-Prof. Dr. G.K. Wenning,
Doz. Dr. R. Katzenschlager • Editor: A.Univ.-Prof.
Dr. G.K. Wenning, Univ.-Klinik für Neurologie, Anich-
str. 35, A-6020 Innsbruck, Tel: +43/512/504/81811,
Fax: +43/512/504-23852, e-mail: gregor.wenning@
i-med.ac.at; Co-Editor: Doz. Dr. R. Katzenschlager,
Neurolog. Abteilung SMZ-Ost/Donauspital Wien,
e-mail: regina.katzenschlager@chello.at • Konzeption:
Helmut Haid, Bettelwurfstraße 2, A-6020 Inns-
bruck • Druck: Tiroler Repro, A-6020 Innsbruck •
November 2007