

Levodopa

Synonyma:

(–)-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-L-alanin; (S)-2-Amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure

Handelspräparat:

medphano:
Dopaflex

Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

Wirkungscharakter:

Levodopa dient der Substitution des beim Parkinson-Syndrom bestehenden Dopamin-Mangels in den Stammganglien. Da mindestens 95% des oral verabreichten Levodopa bereits extrazerebral decarboxyliert werden, gelangen nur geringe Mengen ins Gehirn. Das peripher gebildete Dopamin, das selbst nicht die Blut-Hirn-Schranke passieren kann, bedingt zahlreiche gastrointestinale und kardiovaskuläre Nebenwirkungen.

Durch die gleichzeitige Gabe von Carbidopa wird die Decarboxylierung von Levodopa in der Peripherie weitgehend verhindert. Dadurch kann die Levodopa-Dosis auf bis zu 20% der bei Monotherapie notwendigen Verabreichung reduziert werden. Damit verbunden ist eine Verminderung der peripheren Nebenwirkungen.

Stoffwechselverhalten:

Nach peroraler Applikation wird die schwer in Wasser lösliche Aminosäure Levodopa im Dünndarm rasch und gut (etwa 88%) durch ein aktives Transportsystem für aromatische Aminosäuren absorbiert. Das Ausmaß der Absorption wird von der Motilität und Durchblutung des Gastrointestinaltraktes, dem Säuregehalt und dem Füllungszustand des Magens beeinflusst. Die gleichzeitige Aufnahme einer proteinreichen Mahlzeit beeinträchtigt die Absorption von Levodopa, da andere Aminosäuren der Nahrung mit dem Wirkstoff um das Transportsystem konkurrieren. Dies führt zu einem geringeren therapeutischen Effekt.

Die absolute Bioverfügbarkeit von p.o. verabreichtem Levodopa liegt bei etwa 33%, da die Hauptmenge bereits im Magen-Darm-Trakt metabolisiert wird. Durch die gleichzeitige Gabe des Decarboxylasehemmers Carbidopa wird die Decarboxylierung von Levodopa in der Peripherie weitgehend verhindert. Dadurch kann die Levodopa-Dosis, die zur Erreichung vergleichbarer klinischer Effekte notwendig ist, auf die bis zu 20% der bei Monotherapie notwendigen Dosis gesenkt werden.

Levodopa wird stark metabolisiert und die Metaboliten hauptsächlich renal ausgeschieden. Der Hauptmetabolit Dopamin wird überwiegend zur 3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure und Homovanillinsäure abgebaut. In der Cerebrospinalflüssigkeit erscheinen außer Levodopa und Dopamin auch 3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure, Homovanillinsäure und 3-O-Methyldopa. Carbidopa und seine Metaboliten werden zu 50–60% der applizierten Dosis renal ausgeschieden, und die Metaboliten werden überwiegend in konjugierter Form wiedergefunden.

Indikation:

Parkinson-Syndrom

Toxizität:

Akute Toxizität:

Nach intraperitonealer Gabe betragen die LD₅₀-Werte für Levodopa an männlichen Mäusen 1281 (1124–1459) mg/kg, an weiblichen Tieren 3115 (2366–3943) mg/kg.

Subakute Toxizität:

Die Kombination Levodopa/Carbidopa im Verhältnis 4:1 wurde einer subakuten Toxizitätsprüfung an der Ratte unterzogen. Die Verabreichung erfolgte oral über 28 Tage in den Dosierungsstufen 25, 125 und 375 mg/kg. Es trat keine substanzbedingte Mortalität auf. Eine ausreichende Verträglichkeit ist bis zur Dosierung von 125 mg/kg festzustellen. Degenerativtoxische Wirkungen waren bis zur höchsten Dosierungsstufe nicht zu verzeichnen.

Chronische Toxizität:

Versuche an Ratten und Affen über ein Jahr mit einer täglichen Dosis von bis zu 100/10 mg/kg Levodopa/Carbidopa ergaben keine Anzeichen für substanzbedingte Organschädigungen. Bei Affen zeigte sich ab Dosierungen von 50/10 mg/kg Hyperaktivität, die im Laufe der Behandlung nachließ. Störungen der Muskelkoordination und -schwäche wurden bei 100/10 mg/kg beobachtet.

Teratogenität:

Levodopa verursachte bei Kaninchen nach 125 und 250 mg/kg/d Missbildungen an inneren Organen und am Skelett.

Kanzerogenität:

In einem 2-Jahresversuch an Ratten mit oraler Applikation von bis zu 100/10 mg/kg Levodopa/Carbidopa wurden keine kanzerogenen Effekte festgestellt.

Symptome einer akuten Levodopa-Überdosierung sind:

- Übelkeit, Erbrechen
- initiale Hypertonie, die dann in eine orthostatische Hypotonie übergeht
- Tachykardie
- Erregung, Verwirrung, Schweißsekretion, Angst, bis hin zu psychotischen Zuständen mit Halluzinationen und Delirien.

Nebenwirkungen:

Häufig können auftreten:

Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung und Appetitlosigkeit, verbunden mit Gewichtsverlust, besonders zu Beginn der Behandlung, sowie psychische Störungen wie innere Unruhe, Ängstlichkeit, verbunden mit Schlafstörungen, Antriebsstörungen, Aggressivität, Halluzinationen, Wahnideen, depressive Verstimmung und hypomanische Zustände, besonders auch nach länger dauernder Behandlung sowie in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung.

Mit ansteigender Tendenz bei zunehmender Dauer der Behandlung, Auftreten von Störungen im Bewegungsablauf (Hyperkinesen mit choreoathetotischem und dystonem Charakter) sowie ruckartigen Zuckungen (Myoklonien) der Gesichtsmuskulatur. Parallel dazu das Auftreten von plötzlicher Bewegungsunfähigkeit (Off-Phänomenen), meist bei abnehmenden Levodopa-Plasmakonzentrationen und später von unsystematischen Schwankungen der Bewegungsfähigkeit (On-Off-Phänomenen).

Gelegentlich sind möglich:

Benommenheit, Verschwommensehen, Müdigkeit und metallischer Geschmack, ebenso Kreislaufstörungen (hypotone orthostatische Dysregulationen), Herzrhythmusstörungen, Herzklopfen, Hitzegefühl.

Selten werden beobachtet:

Magen-Darm-Blutungen, Zwölffingerdarmgeschwüre, Bluthochdruck, Venenentzündung, Schmerzen im Brustraum, erschwertes Atmen, Parästhesien (z.B.: Kribbeln und Einschlafen der Glieder), Krämpfe, Leukopenien (Verringerung der weißen Blutkörperchen), Thrombozytopenien (Verringerung der Blutplättchen), Agranulozytose (Fehlen der weißen Blutkörperchen), hämolytische und nicht hämolytische Anämie (Verringerung der roten Blutkörperchen).

Über Veränderungen von Laborwerten wurde berichtet. Dazu gehören erhöhte Leberwerte wie z.B. alkalische Phosphatase, SGOT, SGPT, LDH und Bilirubin, veränderte Harnsäure- und Harnstoff-Werte. Über vermindertes Hämoglobin und Hämatokrit, Anstieg der Serumglukose sowie weiße Blutkörperchen, Bakterien und Blut im Urin wurde berichtet.

Sehr selten kann es zu einer Flatterbewegung der Hände kommen (Flapping-Tremor).

In Einzelfällen können auftreten: Hautveränderungen (sklerodermieartig).

Weitere unter Levodopa beobachtete Nebenwirkungen:

Nervensystem:

Ataxie (gestörte Bewegungskoordination), Taubheitsgefühl, verstärktes Zittern der Hände, Muskelzuckung, Muskelkrämpfe, Trismus (Kieferklemme), Aktivierung eines latenten Horner-Syndroms (Augensymptome).

Psychische Störungen:

Verwirrtheit, Alpträume, Euphorie.

Verdauungstrakt:

Mundtrockenheit, bitterer Geschmack, Zungenbrennen, Speichelfluss, Schluckstörungen, Zähneknirschen, Schluckauf, Bauchschmerzen und -beschwerden, Blähsucht.

Stoffwechsel:

Gewichtszunahme, Ödeme (Wasseransammlung im Gewebe).

Haut:

Gesichtsröte, vermehrtes Schwitzen, Dunkelfärbung des Schweißes, Hautausschlag, Haarausfall.

Urogenitaltrakt:

Harnverhalt, unfreiwilliger Harnabgang, Dunkelfärbung des Harns, schmerzhafte Dauererektion des Penis, Beeinflussung der Sexualfunktion (Hypersexualität).

Sinnesorgane:

Doppelsehen, Pupillenerweiterung, Blickkrämpfe.

Sonstige:

Schwäche, Kollapsneigung, Mattigkeit, Kopfschmerzen, Heiserkeit, Unwohlsein, unregelmäßige Atmung, anregendes Gefühl, in Einzelfällen malignes Melanom (Zusammenhang mit der Medikation nicht gesichert).

Hinweis:

Sehr selten wird bei Parkinson-Patienten eine eigenmächtige missbräuchliche Dosissteigerung beobachtet.

Therapie:

Bei akuter Überdosierung sind sofort resorptionsverhindernde Maßnahmen noch möglich, wie hochdosierte Kohlegabe (1 g), frühes Erbrechen (bis 30 min. nach Einnahme).

Eine intensivmedizinische Überwachung der Patienten unter besonderer Beachtung der Herz- und Kreislauffunktion ist erforderlich. Wiederholte Physostigmingaben (Anticholinium® 2 mg) beheben das anticholinerge Syndrom mit Koma, andernfalls muss intubiert werden.

Die initiale Hypertonie geht bald in eine Hypotonie über und sollte nur in schweren Fällen behandelt werden. Bei starkem Blutdruckanstieg kann Phentolamin 5 mg langsam i.v. oder Nitroprussidnatrium 2-5 µg/kg/min. in der Infusionslösung verabreicht werden.

Die Hypotonie ist durch Volumensubstitution zu behandeln. Der Infusionslösung kann Dopamin 2-5 µg/kg/min. zugesetzt werden.

Kardiale Arrhythmien können die Anwendung von Physostigmin (Anticholinium®) erforderlich machen.