

# Kontinuierliche intestinale L-Dopa-Gabe und B-Vitamine: was ist zu beachten?\*

## Continuous Intestinal Administration of Levodopa and B Vitamins: What to Take Heed of?

### Autoren

W. Jost<sup>1</sup>, M. Südmeyer<sup>2</sup>, C. Winkler<sup>3</sup>

### Institute

<sup>1</sup>Deutsche Klinik für Diagnostik, Wiesbaden

<sup>2</sup>Neurologische Universitätsklinik, Düsseldorf

<sup>3</sup>Neurologische Universitätsklinik, Freiburg i.Br.

### Schlüsselwörter

- idiopathisches Parkinsonsyndrom
- L-Dopa
- kontinuierliche intestinale LDOPA Gabe
- Polyneuropathie
- B-Vitamine

### Keywords

- parkinson's disease
- levodopa
- continuous intestinal administration of levodopa
- polyneuropathy
- B vitamins

### Zusammenfassung

Ein Vitamin B12- sowie Vitamin B6-Mangel muss als mögliche Folge einer L-Dopa Therapie angesehen werden, wobei der genaue Pathomechanismus nicht sicher bekannt ist. Insbesondere eine kontinuierliche intestinale L-Dopa Gabe bedingt offenbar häufiger einen Mangel der B-Vitamine, der sich dann mit einer axonal sensorischen Polyneuropathie bis hin zu einer Polyradikulitis klinisch manifestieren kann. Dabei spielen vermutlich Resorptionsstörungen eine wichtige Rolle. Unter einer oralen L-Dopa Therapie bei Patienten mit Parkinsonerkrankung sollte daher insbesondere bei Auftreten kognitiver Einschränkungen oder bei Auftreten einer Gangstörung ein Mangel an B-Vitaminen in die differenzialdiagnostischen Erwägungen einbezogen werden. Bei einer kontinuierlichen L-DOPA Gabe hingegen sind Kontrollen des Vitamin B12-/B6-Spiegels bereits vor Beginn der Therapie und regelmäßig im Verlauf zu empfehlen. Bei grenzwertigen Befunden sollte eine differenzierte Diagnostik und Substitutionsbehandlung erfolgen. Bei fulminanten Verläufen ist meist ein Absetzen der intrajejunalen Gabe unter stationären Bedingungen erforderlich.

### Abstract

Deficiency of both vitamin B12 and vitamin B6 may be a secondary effect of treatment with levodopa. Its pathomechanism has not yet clearly been elucidated. The continuous administration of intestinal levodopa seems to be particularly contributory to the development of vitamin B deficiencies, which apparently often times manifest themselves in the form of axonal sensoric polyneuropathy and/or of polyradiculitis with clinical symptoms. Disordered resorption is most probably involved. In terms of differential diagnosis, we should thus take into consideration deficiencies of B vitamins in patients continuously managed with levodopa when they are presenting with cognitive restrictions or notable ataxia. If patients are going to be started on continuous levodopa therapy, they should have their levels of vitamins B12 and B6 checked prior to treatment with regular laboratory follow-up in the further course. In the event of borderline results, the patients will need more differentiated diagnostic work-up and replacement therapy. An acute, fulminating course usually requires the withdrawal of intrajejunal therapy under inpatient conditions.

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1347251>  
Akt Neurol 2013; 40: 343–345  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York  
ISSN 0302-4350

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Wolfgang Jost**  
Parkinson-Klinik Wolfach  
Kreuzbergstraße 12-24  
77709 Wolfach  
w.jost@parkinson-klinik.de

### Einleitung

In der letzten Zeit wurden einige dramatische Verläufe durch B-Vitamindefizite unter einer intrajejunalen L-Dopa-Gabe beschrieben [1–3]. Dies hat dazu geführt, dass einerseits ein ver-

mehrtes Augenmerk auf die Vitaminkonzentrationen bei L-Dopa-Infusionstherapie gerichtet wird, andererseits vielerorts eine prophylaktische Substitution erfolgt und sich drittens die Frage nach der Kontrolle der Vitaminspiegel und eventuellen Substitution auch bei der oralen L-Dopa-Medikation stellt (► **Tab. 1**).

Folgende, schwerwiegende Krankheitsbilder werden als Folge eines Vitamin B-Mangels angesehen:

- Axonale senso-motorische Polyneuropathie [3–5]
- Enzephalopathie [4]
- Polyradikulitis [3, 6, 7]

\*Das Manuskript ist Ergebnis des Parkinson Experten Meetings in Dresden. Die weiteren Teilnehmer waren (in alphabetischer Reihenfolge): Horst Baas, Oliver Bandmann, Anja Bilsing, Carsten Buhmann, Ilona Csoti, Gerd Fuchs, Johann Hagenah, Matthias Hahne, Jochen Klucken, Martina Müngersdorf, Christoph Redecker, Heinz Reichmann, Alfons Schnitzler, Jörg Schulz, Peter Vieregge, Tobias Warnecke, Jürgen Winkler, Martin Wolz, Ullrich Wüllner.

**Tab. 1** Empfehlungen zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen.

<b>Patienten unter oraler Therapie mit L-Dopa:</b>
– Es liegen keine Studien vor, aus denen eine zwingende Indikation für eine routinemäßige Bestimmung von Vitamin B6/B12 und Folsäure vor oder während einer oralen Therapie mit L-DOPA abzuleiten ist.
– Bestimmung von Vitamin B6/B12 und Folsäure im Rahmen differenzialdiagnostischer Erwägungen insbesondere bei Vorliegen kognitiver Einschränkungen oder einer Gangstörung
– Bei Vitaminmangel orale oder intramuskuläre/subkutane Substitution; bei oraler Gabe Kontrolle der B-Vitamine im Verlauf.
<b>Patienten mit einer kontinuierlichen L-Dopa Gel Substitution:</b>
<i>Vor Erstanlage:</i>
– Kontrolle von Vitamin B6/B12 und Folsäure
– Bei grenzwertigen Befunden weiterführende Bestimmungen (z. B. Methylmalonsäure, Holotranscobalamin, Homocystein)
– PNP-Screening: (z. B. N. tibialis und N. medianus motorisch, N. suralis und N. medianus sensibil)
– Substitution von Vitamin B6/B12 und Folsäure auch bei niedrig-normalen Werten sinnvoll. Eine parenterale Gabe ist zu bevorzugen.
<i>Im Verlauf:</i>
– Im ersten Jahr halbjährliche Kontrolle von Vitamin B6/B12 und Folsäure
– Anschließend jährliche Kontrolle
– Bei grenzwertigen Befunden weiterführende Bestimmungen (z. B. Methylmalonsäure, Holotranscobalamin, Homocystein)
– Bei Reduktion von Werten: Substitution intramuskulär/subkutan
<b>Patienten unter kontinuierlicher L-Dopa Gel Substitution mit sich entwickelnder Neuropathie und B-Vitamin-Mangel:</b>
– Bei geringgradigen Symptomen: intramuskuläre/subkutane B-Vitamin-Substitution, ggfs. Reduktion des L-Dopa-Gels
– Bei ausgeprägten Symptomen: stationäre Aufnahme, parenterale B-Vitamin-Substitution, zunächst Absetzen des L-Dopa-Gels und Umstellung auf L-Dopa-Gabe in Tablettenform, nach Befundnormalisierung ggf. Wiederaufnahme der kontinuierlichen intestinalen L-Dopa-Gabe unter engmaschiger klinischer Verlaufskontrolle
– Bei V.a. Polyradikulitis: stationäre Aufnahme, parenterale B-Vitamin-Substitution, Absetzen des L-Dopa-Gels, Immunglobulin i. v.

## Vitamin B und L-Dopa-Therapie

Ältere Menschen haben tendenziell niedrige Vitamin B12-Spiegel [8]. Zudem ist bekannt, dass Patienten unter einer L-Dopa-Therapie signifikant geringere Folsäure- und Vitamin B12-Spiegel aufweisen als andere Patienten mit neurologischen Erkrankungen [9–16]. Auch eine Hyperhomocysteinämie ist bei der Parkinsonkrankheit wiederholt beschrieben [9, 17–20]. Hier bestehen komplexe Zusammenhänge, da Folsäure sowie Vitamin B6 (Abbau durch Transsulfurierung) und B12 (Methionin-Synthase) für die Methylierung des Homocystein erforderlich sind [9]; gleichzeitig aber durch L-Dopa verschiedene, in die Protein- und DNA-Methylierung involvierte Enzyme modifiziert werden [21].

Meist liegen die Werte für Vitamin B12 und Folsäure im unteren Normbereich [9, 12, 16], in etwa 20% auch darunter [9]. Der Einfluss der COMT-Hemmer ist nicht geklärt, es liegen widersprüchliche Publikationen vor [14, 15]. Ein relevanter Einfluss ist eher nicht wahrscheinlich [22, 23].

Es stellen sich für die klinische Praxis 3 Fragen:

1. Welche Vorsichtsmaßnahmen sind bei einer intrajejunalen L-Dopa-Substitution zu treffen?
2. Welche Maßnahmen sind bei einem Vitamin B6- bzw. B12-Defizit angezeigt?
3. Welche Vorsichtsmaßnahmen sind bei einer oralen L-Dopa-Substitution zu treffen?

## Datenlage



Trotz einer Vielzahl von Publikationen zu diesem Thema, ergibt sich daraus keine homogene Datenlage.

Madenci et al. [24] untersuchten 60 Patienten (33 Männer) mit einem idiopathischen Parkinsonsyndrom und 42 Kontrollen (22 Männer). Sie fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied beider Gruppen bezüglich Vitamin B12 oder Folsäure, jedoch eine negative Korrelation des Hoehn & Yahr – Stadiums zu den Vitamin B12-Spiegeln. Die Autoren spekulierten, ob es sich bei den reduzierten Spiegeln um eine Ursache der Progression oder deren Ergebnis handelt [24].

Toth et al. [25] fanden bei 49 von 500 untersuchten Parkinson-Patienten eine PNP, wobei in 34 von diesen 49 Fällen hierfür keine Ursache gefunden werden konnte. Dieses Patientenkollektiv verglichen sie weiterhin mit Patienten, die an einer idiopathischen Polyneuropathie ohne zusätzliches Parkinsonsyndrom litten. Hier zeigte sich, dass insgesamt 32 der 34 Parkinsonpatienten einen auffälligen Homocystein- und Methylmalonsäure-Spiegel aufwiesen. Dabei korrelierte die Schwere der Polyneuropathie mit der kumulativen L-Dopa-Dosis und der Methylmalonsäure nüchtern. Die Gabe von Vitamin B12 führte zu einer Normalisierung der Homocystein- und Methylmalonsäure-Werte. Eine Aussage zu den Effekten dieser Substitution auf den Verlauf der PNP wurde aber nicht getroffen. Die Autoren folgerten, dass die Neuropathie Folge des Vitamin B12 – Mangels, alternativ aber auch Ausdruck einer Mitbeteiligung des peripheren Nervensystems sein könnte [25].

In einer Serie von 20 Patienten mit einer kontinuierlichen intestinalen L-Dopa-Applikation berichteten Klostermann und Kollegen über 2 Fälle mit einer neu aufgetretenen und schwerwiegenden axonalen Polyneuropathie [2]. Beide Patienten wiesen reduzierte Vitamin B6 und Folsäure-Spiegel bei erhöhtem Homocystein-Wert auf. Die Neurografie zeigte pathologische Befunde, und das Liquorprotein war jeweils erhöht. In beiden Fällen sprachen die neuropathischen Symptome auf die Vitamin-Substitution an. Die Autoren gingen davon aus, dass es durch die Dauerapplikation des L-Dopa-Gels zu einer mangelnden Resorption gekommen war [1, 2].

In einer weiteren Fallserie untersuchten Santos-García und Mitarbeiter 5 Parkinson-Patienten mit einer intrajejunalen L-Dopa-Gabe [5]. Im Therapieverlauf kam es bei insgesamt 4 Patienten zu einer deutlichen Reduktion der Serumkonzentration von Vitamin B12, in 2 Fällen unterhalb des Normalwertes. In einem Fall trat hierunter eine subakute axonale PNP auf, die sich unter einer entsprechenden Substitutionsbehandlung besserte. In einer weiteren Publikation berichteten die Autoren dieser Arbeitsgruppe über 5 Fälle mit schwerer axonaler Polyneuropathie und Vitamin B12 – Mangel [5, 26].

2 Fälle mit subakuter axonaler Polyneuropathie unter intrajejunaler L-Dopa-Gabe wurden von Urban et al. publiziert [3]. Beide Fälle sind sowohl laborchemisch, als auch neurophysiologisch und biopsisch gut dokumentiert. Die Autoren sahen als Ursache einen Vitamin B6- und Vitamin B12-Mangel. Die Autoren empfehlen eine gründliche laborchemische und neurophysiologische Untersuchung vor der Einleitung einer intrajejunale L-Dopa-Therapie und diskutieren, ob eine prophylaktische Vitamingabe sinnvoll sein könnte [3].

Rajabally et al. [27] fanden keine Korrelation der kumulativen L-Dopa-Dosis zur Polyneuropathie, jedoch zur Erkrankungsdauer und dem Vitamin B12 Spiegel bei Patienten mit einer Neuropathie. In dieser Untersuchung wurde das Vitamin B12 Defizit

als eine signifikante Ursache einer Neuropathie angesehen. Die Vitamin B12 Spiegel waren signifikant niedriger bei Patienten mit einer Neuropathie im Vergleich zu Kontrollpersonen, die eine Polyneuropathie, aber kein Parkinsonsyndrom hatten. Die Autoren empfahlen bei allen Patienten mit L-Dopa-Substitution eine gründliche klinische und laborchemische Verlaufskontrolle und diskutierten ebenfalls eine prophylaktische Therapie [27].

## Zusammenfassung

Aktuell ist die Datenlage über den Kausalzusammenhang zwischen einer L-Dopa-Applikation und der Entstehung eines B-Vitamin-Mangels bei Parkinson-Patienten formal zwar unzureichend, da größere, prospektive Untersuchungen fehlen, andererseits lassen die berichteten Fallserien kaum Zweifel aufkommen, dass insbesondere vor Initiierung und im Verlauf einer kontinuierlichen intestinalen L-Dopa-Applikation B-Vitamin-Kontrollen erfolgen sollten [28,29]. Der Pathomechanismus ist bisher nicht sicher geklärt [29].

Es ist wichtig zu beachten, dass bis zu 50% der Patienten einen B12-Mangel trotz zunächst normaler Werte im Serum haben [30]. Es empfiehlt sich deshalb bei Cobalamin <300 pg/ml Methylmalonsäure, Homocystein und Holo-Transcobalamin zu bestimmen [30]. Elektrophysiologische Untersuchungen sind optional. Es gibt keinen Grund, bei regelrechten B-Vitaminen diese prophylaktisch zu substituieren. Auch wenn eine gezielte genetische Diagnostik zur Identifizierung von Risikogruppen in Zukunft möglich werden könnte, ist diese aktuell weder kostengünstig noch aussagekräftig [31]. Ob zusätzlich eine PNP im Rahmen eines peripher neurodegenerativen Prozesses auftritt [25], muss ebenfalls durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

## Interessenkonflikt

Die Veranstaltung war gesponsert durch die Firma GSK. Darüber hinaus bestehen keine Interessenskonflikte.

## Literatur

- Klostermann F, Jugel C, Müller T et al. Malnutritional neuropathy under intestinal levodopa infusion. *J Neural Transm* 2012; 119: 369–373
- Klostermann F, Jugel C, Bömelburg M et al. Severe gastrointestinal complications in patients with levodopa/carbidopa intestinal gel infusion. *Mov Disord* 2012; 27: 1704–1705
- Urban PP, Wellach I, Faiss S et al. Subacute axonal neuropathy in Parkinson's disease with cobalamin and vitamin B6 deficiency under duodopa therapy. *Mov Disord* 2010; 25: 1748–1752
- Manca D, Cossu G, Murgia D et al. Reversible encephalopathy and axonal neuropathy in Parkinson's disease during duodopa therapy. *Mov Disord* 2009; 24: 2293–2294
- Santos-García D, de la Fuente-Fernández R, Valdeoriola F et al. Polyneuropathy while on duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease patients: we must be alert. *J Neurol* 2012; 259: 1668–1672
- Antonini A, Isaías IU, Canesi M et al. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Mov Disord* 2007; 22: 1145–1149
- Onofrij M, Bonanni L, Cossu G et al. Emergencies in parkinsonism: akinetetic crisis, life-threatening dyskinesias, and polyneuropathy during L-Dopa gel treatment. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: S233–S236
- Hin H, Clarke R, Sherliker P et al. Clinical relevance of low serum vitamin B12 concentrations in older people: the Banbury B12 study. *Age Ageing* 2006; 35: 416–422
- Triantafyllou NI, Nikolaou C, Boufidou F et al. Folate and vitamin B12 levels in levodopa-treated Parkinson's disease patients: Their relationship to clinical manifestations, mood and cognition. *Parkinsonism Rel Disord* 2008; 14: 321–325
- Toth C, Breithaupt K, Ge S et al. Levodopa, methylmalonic acid and neuropathy in idiopathic Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2010; 67: 28–36
- Rogers JD, Sanchez-Saffon A, Frol AB et al. Elevated homocysteine levels in patients treated with levodopa: association with vascular disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 59–64
- Miller JW, Selhub J, Nadeau MR et al. Effect of L-dopa on plasma homocysteine in PD patients on relationship to B-vitamin status. *Neurology* 2003; 60: 1125–1129
- Yasui K, Kowa H, Nakaso K et al. Plasma homocysteine and MTHFR C677T genotype in levodopa treated patients with PD. *Neurology* 2000; 55: 437–440
- Lamberti P, Zoccolela S, Iliceto G et al. Effects of levodopa and COMT inhibitors on plasma homocysteine Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2005; 20: 69–72
- Zoccolela S, Lamberti P, Armenise E et al. Plasma homocysteine levels in Parkinson's disease: role of antiparkinsonian medications. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 131–133
- O'Suilleabhain PE, Bottiglieri T, Dewey Jr. RB et al. Modest increase in plasma homocysteine follows levodopa initiation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19: 1403–1408
- Müller T, Renger K, Kuhn W. Levodopa-associated increase of homocysteine levels and sural axonal degeneration. *Arch Neurol* 2004; 61: 657–660
- Teodoro T, Pires D, Rosa MM et al. Has "levodopa-induced neuropathy" been reported in Parkinson's disease trials? *Mov Disord* 2011; 26: 1966
- Allain P, Le Bouil A, Cordillet E et al. Sulphate and cysteine levels in the plasma of patients with Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 1995; 16: 527–529
- Kuhn W, Roebroek R, Blom H et al. Hyperhomocysteinaemia in Parkinson's disease. *J Neurol* 1998; 245: 811–812
- Bottiglieri T, Arning E, Wasek B et al. Acute administration of L-DOPA induces changes in methylation metabolites, reduced protein phosphatase 2A methylation, and hyperphosphorylation of Tau protein in mouse brain. *J Neurosci* 2012; 32: 9173–9181
- Postuma RB, Espay AJ, Zadikoff C et al. Vitamins and entacapone in levodopa-induced hyperhomocysteinemia: a randomized controlled study. *Neurology* 2006; 66: 1941–1943
- Müller T. Catechol-O-methyltransferase enzyme: cofactor S-adenosyl-L-methionine and related mechanisms. *Int Rev Neurobiol* 2010; 95: 49–71
- Madenci G, Bilen S, Arli B et al. Serum iron, vitamin B12 and folic acid levels in Parkinson's disease. *Neurochem Res* 2012; 37: 1436–1441
- Toth C, Brown MS, Furtado S et al. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 1850–1859
- Santos-García D, Macías M, Llana M et al. Serum vitamin B12 and folate levels in Parkinson's disease patients treated with duodenal levodopa infusion. *Mov Disord* 2011; 26: 558–559
- Rajabally YA, Martey J. Neuropathy in Parkinson disease: Prevalence and determinants. *Neurology* 2011; 77: 1947–1950
- Montastruc JL, Danton AC, Durrieu G et al. French association of regional pharmacovigilance centres. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease: a pharmacological and pharmacovigilance point of view. *Mov Disord* 2010; 25: 660–661
- Müller T, van Laar T, Cornblath DR et al. Peripheral neuropathy in Parkinson's disease: levodopa exposure and implications for duodenal delivery. *Parkinsonism Rel Disord* 2013; 19: 501–507
- Green R, Kinsella L. Current concepts in the diagnosis of cobalamin deficiency. *Neurology* 1995; 45: 1435–1440
- Yasui K, Kowa H, Nakaso K et al. Plasma homocysteine and MTHFR C677T genotype in levodopa-treated patients with PD. *Neurology* 2000; 55: 437–440