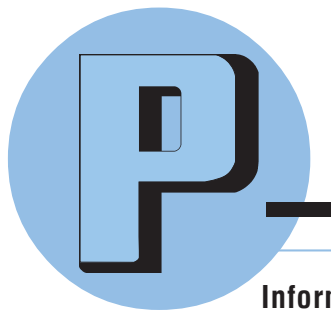




2/2006

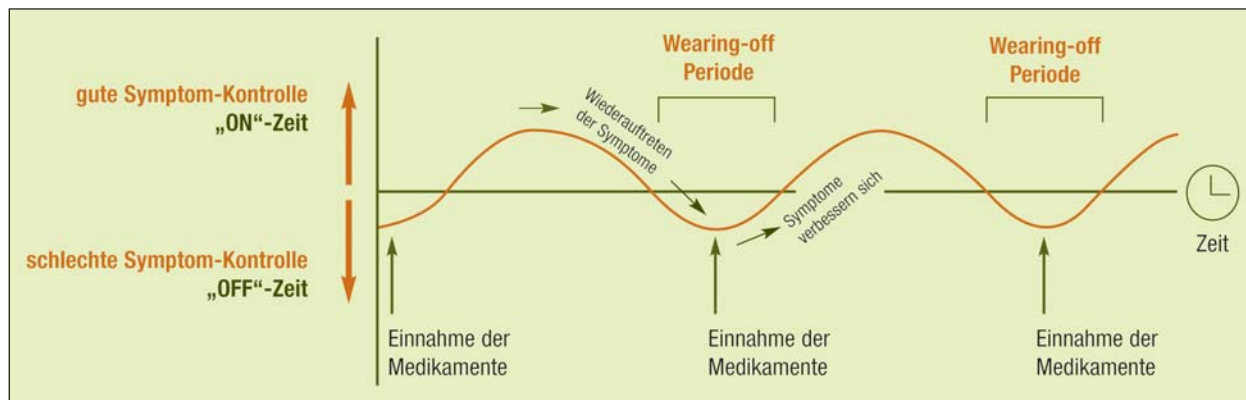
Österreichische Post AG • info.mail • Entgelt bezahlt



# a k t u e l l

Informationen zu Morbus Parkinson und extrapyramidalen Bewegungsstörungen

## Newsletter der Österreichischen Parkinson Gesellschaft



### Editorial

**T**rotz zahlreicher Neuentwicklungen in der medikamentösen Parkinson-Therapie der letzten Jahre bleibt die L-Dopa Substitutionstherapie auch nach mehr als 30jährigem klinischen Gebrauch der »Gold-Standard« der symptomatischen Wirksamkeit eines oralen Parkinson-Therapeutikums.

Ein wesentlicher limitierender Faktor für den Langzeiterfolg der L-Dopa Therapie sind aber die mit der chronischen L-Dopa Substitution vergesellschafteten motorischen Komplikationen. Unter diesen wird nach neueren Untersuchungen von Seiten der Patienten das Problem der Wirkungsfrequenzen vom Wearing-Off-Typ am belastendsten empfunden. Es ist auch die häufigste Form L-Dopa assoziierter motorischer Langzeitkomplikationen. Jüngere Untersuchungen weisen darauf hin, dass

Wearing-Off-Symptome vom Patienten häufig nicht als Zeichen nachlassender L-Dopa-Wirkung erkannt werden, und manche Manifestationen auch ärztlicherseits übersehen werden können. Dies gilt insbesondere für nicht-motorische Phänomene von Wearing-off Fluktuationen, welche einen regelmäßigen Bestandteil des Symptomen-Spektrums betroffener Patienten bilden. Mit logistischer Unterstützung der Firma Novartis Pharma GmbH, Wien, und redaktioneller Betreuung der Fir-

ma MEDahead, Wien, hat ein Expertenteam der Österreichischen Parkinson Gesellschaft ein Konsensusstatement zur aktuellen Definition Klinik, Pathogenese und Therapie des Wearing-Off-Phänomens bei der Parkinson-Krankheit erarbeitet. Dieses Konsensusstatement ist als Supplementum zur österreichischen Ärztezeitung im April 2006 veröffentlicht worden und wird nun in ungekürzter Fassung nochmals den Mitgliedern der Österreichischen Parkinson Gesellschaft mit der vorliegenden Sondernummer von P-aktuell zur Verfügung gestellt. Die Österreichische Parkinson Gesellschaft hofft damit einen weiteren Beitrag zur verbesserten Diagnostik und Therapie des Wearing-Off beim Morbus Parkinson zu leisten. *W. POEWE*

## ÖPG-Konsensusstatement »Wearing-Off«: Früherkennung & optimale Therapie

### Einleitung

Parkinson-Patienten erreichen anfänglich unter einer Basistherapie mit L-Dopa eine über den Tagesverlauf stabile motorische Kontrolle (»Honeymoon-Phase«). Während die periphere Pharmakokinetik von L-Dopa im Krankheitsverlauf relativ konstant bleibt (Nutt 1996; Fabbrini 1987), kommt es mit zunehmender Erkrankungsdauer bei sehr vielen Patienten zu

Schwankungen in der klinischen Wirksamkeit mit zunehmend kürzerer Wirkdauer einer Einzeldosis und abnehmender Verlässlichkeit des Wirkungseintrittes. Das Auftreten motorischer Komplikationen bedeutet in den meisten Fällen eine Einbuße an Lebensqualität für die Patienten und aus Sicht des behandelnden Arztes den Beginn einer Phase, in welcher die medikamentöse Einstellung zunehmend schwieriger wird und wiederholt angepasst und auf

die Bedürfnisse des einzelnen Patienten abgestimmt werden muss.

Die häufigste und früheste Form dieser Wirkungsschwankungen wird als »Wearing-Off« bezeichnet. Wearing-Off wurde definiert als eine vorhersehbare Wiederkehr von motorischen und nicht-motorischen Symptomen der Parkinson-Krankheit vor einer nächstfälligen Dosis von Antiparkinson-Medikamenten, die sich nach der →





## AKTUELLES THEMA

nächsten Einnahme wieder zurückbilden. (Stacey 2005).

Der Zeitpunkt, zu welchem Patienten diesen Effekt bemerken, hängt mit der individuellen Medikamentenkombination, insbesondere den Dosierungsintervallen zusammen. Oft ist Wearing-off für den Patienten das erste Mal auffällig, wenn die Einnahme einer Dosis vergessen oder verzögert wurde. Auch das Wiederauftreten von Parkinsonsymptomen vor der ersten morgendlichen Gabe ist als frühes Zeichen von Wirkungsschwankungen zu werten. Während des Krankheitsverlaufes nimmt die Wirkdauer der Einzeldosen weiter ab, und letztlich erreicht ein Teil der Patienten ein Stadium, wo das klinische Ansprechen den Verlauf der L-Dopa-Plasmaspiegel mit seiner kurzen Halbwertszeit von 1 – 1,5 Stunden widerspiegelt.

»Delayed ON« bezeichnet den verzögerten Eintritt einer Medikamentenwirkung. Ein völliges Ausbleiben eines Dosiseffekts wird als *Dose failure* oder »No-ON« bezeichnet und bedeutet eine starke Beeinträchtigung der Patienten. *Unvorhersehbare Fluktuationen*, auch »Random ON/OFF« genannt, treten unabhängig vom Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme auf und sind für die Patienten daher nicht vorherzusehen und – im Gegensatz zu Wearing off – nicht in die Tagesplanung einbeziehbar.

### Entstehung der motorischen Komplikationen:

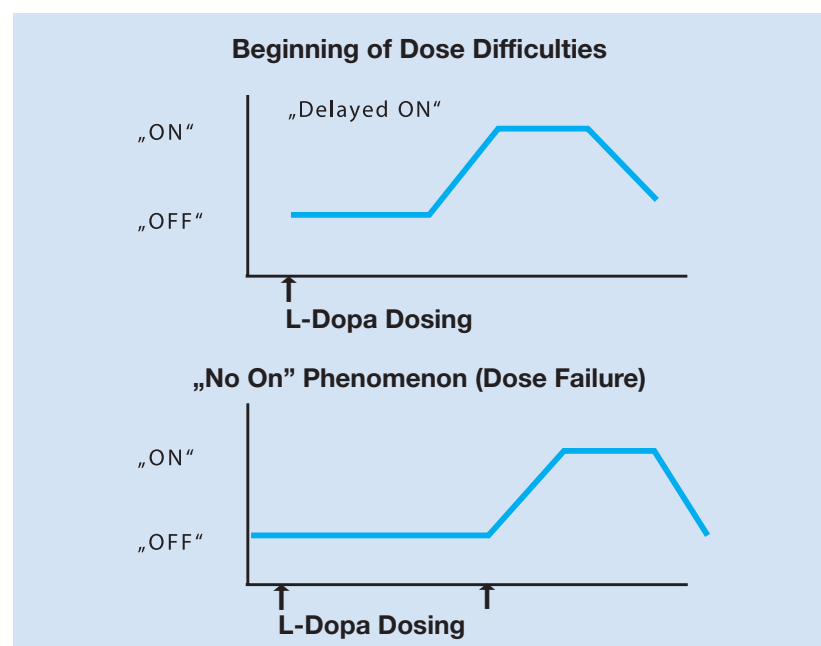
Nach heutigem Kenntnisstand hängt das Auftreten motorischer Komplikationen von mehreren Faktoren ab, deren Zusammenspiel noch nicht restlos geklärt ist. Mit fortschreitendem Neuronenverlust tritt eine abnehmende Puffer-Kapazität der präsynaptischen nigrostriatalen Nervenendigungen auf, die in verringertem Ausmaß eine Speicherung von aus exogenem L-Dopa gebildetem Dopamin erlaubt. Dadurch

werden periphere Plasmaspiegelschwankungen auch als schwankende striatale Konzentration und klinischer Wirkungsabfall manifest. Diese Pufferungshypothese stellt jedoch sicher nur einen kleinen Teil der zugrundeliegenden Mechanismen dar (Chase 2000; Olanow 2000).

Wesentliche Faktoren, die mit dem Auftreten motorischer Komplikationen assoziiert sind, sind ein jüngeres Alter des Patienten zu Krankheitsbeginn sowie das Ausmaß und die Geschwindigkeit des Verlustes dopaminerger Neuronen. Das Auftreten von Komplikationen korreliert im Tierversuch mit dem Grad der gesetzten nigrostriatalen Läsion, während beim Menschen die Beobachtung gemacht wurde, dass ein Therapiebeginn in weit fortgeschrittenem Stadium innerhalb von Wochen zum Auftreten von Dyskinesien führt (Onofrij 1998). Auf der anderen Seite scheint es aber gesichert, dass auch Art, Dauer und Dosierung der oralen Antiparkinson-Medikation zur Entstehung von motorischen Komplikationen beitragen. Zahlreiche Hinweise aus Tierversuch und Klinik deuten auf eine

wesentliche Bedeutung einer unphysiologischen, pulsatilen Stimulation der Dopaminrezeptoren als einen der auslösenden Faktoren hin (Morissette 1997; Olanow 2000; Jenner 2004). Die Gesamtdosis an L-Dopa spielt zwar auch eine Rolle, diese ist aber vom Neuronenverlust und damit von der Erkrankungsschwere nicht zu trennen. Im Tierversuch treten Komplikationen bei Verwendung von Substanzen mit kürzerer Halbwertszeit früher auf (Bedard 1986, Pearce 1998, Hadj 2000). Beim Menschen haben mehrere Studien konsistent gezeigt, dass eine Initialtherapie mit einem Dopaminagonisten (die alle eine längere Halbwertszeit haben als L-Dopa) zu weniger Fluktuationen führt, allerdings geht dies auf Kosten einer weniger guten Kontrolle der motorischen Parkinsonsymptome (Rascol 2000; Parkinson Study Group 2000; Rinne 1998; Lees 2001; Bracco 2004; Oertel 2006).

Beim Gesunden entladen sich die nigrostriatalen Neuronen mit relativ konstanter Rate. Die unphysiologische Stimulation der Dopaminrezeptoren, die mit jeder oralen Parkinsonmedika-





tion verbunden ist, führt vermutlich zu Änderungen in der Genexpression und in den Neuropeptiden im postsynaptischen striatalen Bereich mit veränderten neuronalen Entladungsmustern, welche den veränderten motorischen Antworten zugrunde liegen (Gerfen 1990; Filion 1991; Obeso 2000; Chase 2000; Calon 2000, 2002). Eine kontinuierliche dopaminerge Stimulation wie etwa durch subkutan verabreichtes Apomorphin oder Lisurid, oder durch intrajejunales L-Dopa kann diese Veränderungen zumindest zum Teil rückgängig machen (Obeso 1986; Colzi 1998; Katzenschlager 2005; Manson 2002; Stocchi 2001; Nilsson 1998; Nyholm 2003). Diese Reversibilität von motorischen Komplikationen beim Menschen

spricht für die erwähnten Entstehungsprinzipien und auch dafür, dass nicht L-Dopa als solches verantwortlich zu machen ist, sondern die mit oraler Gabe verbundene kurze Halbwertszeit.

Zusätzliche periphere Mechanismen, die bei bereits eingetretenen Wirkungsschwankungen zum klinischen Problem beitragen, sind gastrointestinale Absorptionsschwankungen von L-Dopa durch verzögerte Magenentleerung nach Mahlzeiten oder bei Antazida-Einnahme sowie kompetitive Absorptionshemmung im Dünndarm durch Nahrungsaminosäuren. Auch an der Blut-Hirn-Schranke besteht ein kompetitiver Transportmechanismus. Es wird angenommen, dass vor allem »Delayed ON«, »No-ON« und zum

Teil auch unvorhersehbare Fluktuationen zumindest zum Teil auf diesen Mechanismen beruhen.

Das Wearing-Off-Phänomen manifestiert sich in einem dosisabhängigen Abfluten der L-Dopa-Wirkung mit motorischen und nicht-motorischen Symptomen.

### Häufigkeit von Wearing-Off

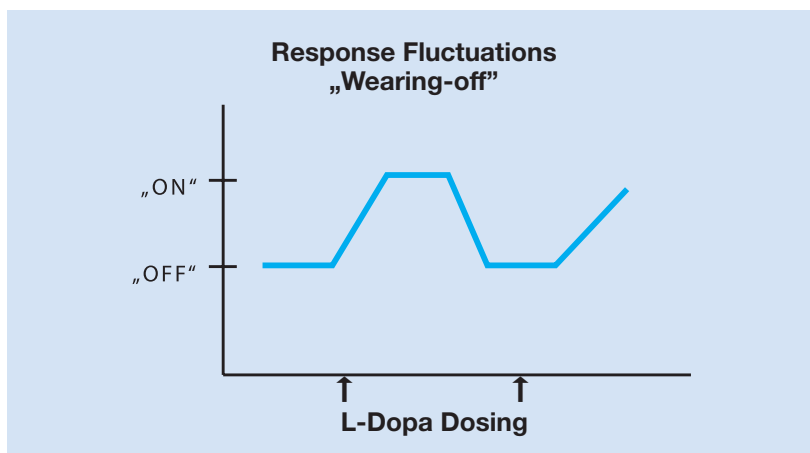
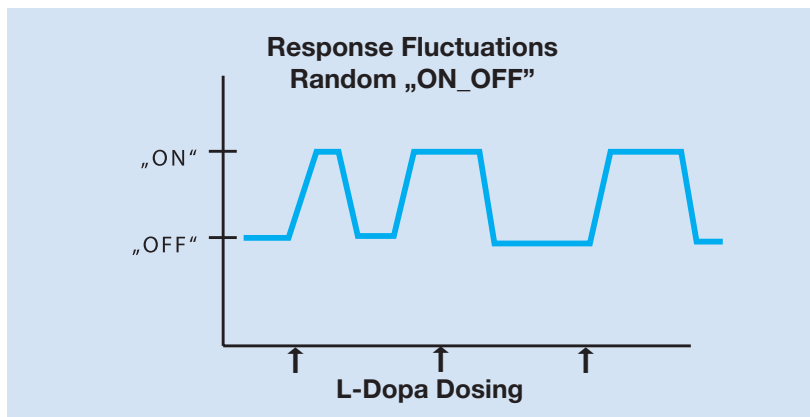
Wearing-Off-Symptome treten bei einem kleinen Prozentsatz der Parkinson-Patienten schon bald nach Therapiebeginn mit L-Dopa auf (Stacy 2005) und nehmen mit der Krankheitsdauer zu. Die Prävalenz- bzw. Inzidenzzahlen variieren in Abhängigkeit von Studienpopulation und Erfassungsmethode. So ergeben sich aus randomisiert-kontrollierten Studien etwas andere Zahlen als bei einer Querschnitterfassung der Bevölkerung. Im Wesentlichen liegen die Zahlen aber im Bereich zwischen 30% und 80% nach etwa 5-jähriger Behandlungsdauer (Ahlskog 2001; Schrag 2000; Rascol 2000; Lees 2001; Rinne 1998; PSG 2000; Oertel 2006). Erst in letzter Zeit wurde besser erkannt, dass schon innerhalb des ersten Behandlungsjahres Wirkungsfluktuationen auftreten können (Stacy 2005; Fahn 2002).

### Klinik des Wearing-Off

Wearing-off ist ein komplexes klinisches Phänomen aus motorischen, psychischen, sensorischen und vegetativen Symptomen/Behinderungen.

#### Häufigkeit einzelner Wearing-Off-Symptome:

An motorischen Symptomen werden von den Patienten am häufigsten Wiedereinsetzen oder Verstärkung von Tremor, Langsamkeit der Bewegungen, Ungeschicklichkeit und Gleichgewichtsstörungen genannt, unter den nicht-motorischen Symptomen dominieren Veränderungen in Stimmung, Antrieb und Befindlichkeit sowie Schmerzzustände (Stacy 2005).

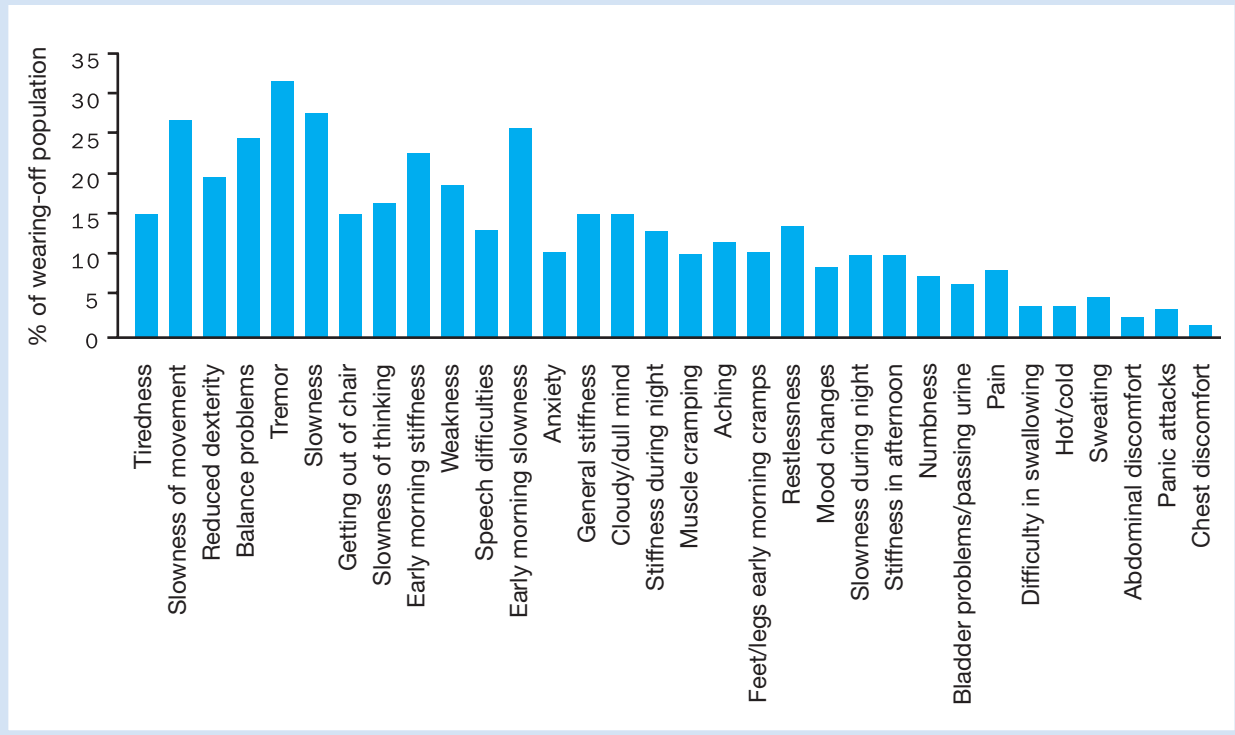




## AKTUELLES THEMA

### Häufigkeit aller Wearing-Off-Symptome

Stacy Mov Disord 2005;20:726-737



#### Subjektiv am meisten störende Symptome des Wearing-Off: (Witjas 2002)

- Tremor 27%
- Gleichgewichtsstörungen 26%
- Verminderte Geschicklichkeit 26%
- Sprechprobleme 16%
- Steifigkeit 16%
- Müdigkeit 15%
- Langsamkeit 13%
- Bradyphrenie 12%
- Schwäche, Schmerzen, Krämpfe je 9%

#### Wearing-Off – nicht-motorische Symptome:

Im OFF werden die motorischen Symptome Tremor und Gleichgewichtsstörungen als größte Belastung empfunden. An dritter Stelle folgt bereits ein

nicht-motorisches Symptom, nämlich Müdigkeit (Stacy 2005). Immerhin 28% der Patienten fühlen sich durch nicht-motorische Symptome stärker behindert als durch motorische Symptome (Witjas 2002). In einer Studie waren die am häufigsten berichteten nicht-motorischen fluktuierenden Symptome: Ängstlichkeit (Häufigkeit insgesamt 66%/Häufigkeit mit OFF assoziiert 88%), Schweißausbrüche (64%/59%), verlangsamtes Denken (58%/83%), Erschöpfung (56%/75%), Akathisie (54%/63%), Reizbarkeit (52%/88%) (Witjas 2002). Die meisten nicht-motorischen Symptome werden überwiegend mit OFF-Phasen assoziiert. Bei gezielter Fragestellung berichten nahezu alle Patienten mit motorischen Fluktuationen zumindest über ein fluktuierendes nicht-motorisches Symptom (Witjas Neurology 2002). Auffallend

ist das Ergebnis einer rezenten Studie, die bei unselektionierten Parkinsonpatienten mit Hilfe strukturierter Fragestellung bei 52,4% bereits innerhalb des ersten Erkrankungsjahres mindestens ein Wearing-Off-Symptom fand (Stacy 2005).

#### a) Vegetativ/autonome Symptome

Vorwiegend im OFF auftretende autonome Symptome sind zum Beispiel Schweißausbrüche, Hitzegefühl, Rötung des Gesichts, Mundtrockenheit, Atemnot, Schluckstörungen, Verstopfung, Kältegefühl in den Extremitäten, Speichelfluss, Harndrang, Sehstörungen und andere. Sehr wenige autonome Symptome sind vorwiegend mit ON-Phasen verbunden, wie etwa Hungeranfälle (Witjas 2002).

#### b) Sensorische Symptome

Sensorische Symptome sind häufig mit





OFF-Phasen assoziiert. Dazu gehören Hyperästhesie, Rastlosigkeit, Akathisie, Brennen und Schmerzzustände in verschiedenen Körperregionen. Eine Studie fand im OFF klinisch eine Senkung der Schmerzschwelle sowie im PET eine Aktivierung von zerebralen Schmerzverarbeitungsarealen als Grundlage für das gehäufte Auftreten von Schmerzzuständen im OFF (Brefel-Courbon 2005).

*c) Psychische und emotionale Symptome*  
Angaben über die Häufigkeit emotionaler Schwankungen unter fluktuierenden Patienten reichen von rund 30 (Nissenbaum 1987) bis 75 Prozent (Richard 2004). Stimmungsflektuationen zeigen eine Korrelation mit jüngem Erkrankungsalter, längerer Erkrankungsdauer, Demenz und Psychose (Racette 2002). Eine L-Dopa-Infusionsstudie zeigte, dass Stimmungsänderungen zeitlich einer motorischen Änderung vorausgehen und nicht mit dem Ausmaß der motorischen Besserung korrelieren (Maricle 1995).

Im Vergleich zu ON-Phasen ist im Wearing-Off eine Zunahme psychischer nicht-motorischer Symptome wie Angst, Verlangsamung des Denkens, Erschöpfung, Unruhe, Reizbarkeit, Rückzugstendenz, Traurigkeit, Panik und Aggressivität zu beobachten (Witjas 2002).

Euphorie und Hyperaktivität sind hingegen ausschließlich, Halluzinationen überwiegend mit ON-Phasen assoziiert (Witjas 2002).

Mit ON-Phasen assoziierte Verhaltensänderungen wie Hypersexualität (Uitti 1989), maniforme Zustandsbilder oder Punding (Verhaltensstörung mit stundenlangen stereotypen Tätigkeiten) scheinen zum Teil im Zusammenhang mit dem Dopamin-Dysregulations-Syndrom (dopaminerge Abhängigkeit) zu stehen. Dies ist assoziiert mit hohen dopaminergen Dosen, oft infolge Selbstmedikation, und meist gleichzeitig vorhandenen Dyskinesien (Evans 2004,

2005). Der enge Zusammenhang zwischen dopaminergem und Belohnungssystem wird heute als eine der Grundlagen für emotionale Schwankungen angesehen. L-Dopa-induzierte Stimmungsschwankungen korrelieren PET-Untersuchungen zufolge mit einer signifikant unterschiedlichen Aktivierung von Gehirnregionen, die mit dem im limbischen System lokalisierten Belohnungssystem in Zusammenhang stehen. Eine abnorme dopaminerge Modulation wird vor allem im posterioren Cingulum postuliert, das eine Rolle bei Angst und Stimmungsschwankungen spielt (Black 2005).

#### *d) Kognitive Fluktuationen:*

In der Selbstbeobachtung von Patienten sind verlangsames Denken, mentale Leere und Gedächtnisschwierigkeiten überwiegend mit OFF-Phasen assoziiert, mentale Hyperaktivität überwiegt im ON (Witjas 2002). Detailliertere Untersuchungen erbrachten unterschiedliche Veränderungen für einzelne kognitive Parameter, so fand sich etwas bei High speed memory scanning eine Verschlechterung des Kurzzeitgedächtnisses nach L-Dopa (Poewe 1991), eine Verbesserung der verbalen Flüssigkeit im ON und des assoziativen konditionierten Lernens im OFF, während Resultate beim Wisconsin Card Sorting Test gleich blieben (Gotham 1988). Eine Untersuchung von Aneignungen und Abrufen von Gedächtnisinhalten zeigte ein unverändertes episodisches Kurzzeitgedächtnis im ON und OFF, aber ein verbessertes verzögertes episodisches Gedächtnis im ON (Mohr 1989).

Insgesamt hängen die Befunde zum Einfluss von ON-OFF-Phasen auf kognitive Leistungen von der Art der verwendeten Tests ab. Im Vergleich zu motorischen, emotionalen und autonomen Funktionen scheinen ON-OFF-Phasen auf kognitive Funktionen einen etwas geringeren Einfluss auszuüben.

## Behandlung von Wirkungsfluktuationen vom Wearing-Off-Typ:

**Pharmakologische Therapieoptionen:**  
Für die Behandlung von Wirkungsfluktuationen vom Wearing-Off-Typ steht eine Reihe medikamentöser Maßnahmen zur Verfügung, die auf Verbesserung von L-Dopa-Absorption und L-Dopa-Transport durch Darmmukosa und Bluthirnschranke abzielen oder eine Stabilisierung der Plasmaspiegel durch Veränderung der Darreichungsform oder Pharmakokinetik anstreben. Daneben können eine Reihe weiterer Parkinsonmedikamente Wearing-Off-Fluktuationen verbessern.

### *1) Verbesserung der L-Dopa-Absorption*

Die Absorption von oral eingenommenem L-Dopa erfolgt erst im Duodenum und proximalen Jejunum, sodass eine verzögerte Magenentleerung auch zu Wirkverzögerungen führen kann und damit zu schwankenden Blutspiegeln und klinischen Wirkungsschwankungen. Lösliche Darreichungsformen von L-Dopa sind mit rascherem Wirkeintritt vergesellschaftet, haben jedoch auch nur kurze Wirkdauer. Sie sind in erster Linie als Notfallmedikation oder für einen rascheren morgendlichen Start geeignet. Patienten sollen auf das Konkurrenzverhältnis zwischen Nahrungs- und Medikamentenaufnahme aufmerksam gemacht werden und wenn möglich eine zeitgleiche Einnahme vermeiden. So ist es oft sinnvoll, die erste Einnahmezeit vor das Frühstück zu verlegen. Nur in einzelnen Fällen ist eine Beschränkung des Proteingehalts einzelner Mahlzeiten eine sinnvolle Maßnahme. Auch eine mögliche Einschränkung der Aufnahme von Parkinsonmedikamenten durch andere Medikamente ist möglich, dies gilt etwa für Antazida, Anticholinergika und andere.

Domperidon kann die Magen-/Darm-





## AKTUELLES THEMA

motilität in manchen Fällen soweit bessern, dass eine merkbar verlässlichere Absorption erfolgen kann.

Intestinale Absorptionsprobleme werden durch die – invasiveren – parenteralen Verabreichungsformen umgangen.

### **2) Modifikation von L-Dopa-Gabe und -Pharmakokinetik:**

Ein wichtiges Element in der Behandlung von Wearing-Off ist die Beachtung individuell angepasster Dosierungsintervalle. Die in der klinischen Praxis weithin übliche 3 x tägliche Verabreichung von L-Dopa entspricht nicht der kurzen Halbwertszeit (60 – 90 Minuten) und ist schon im Frühstadium der Behandlung mit schwankenden Blutspiegeln verbunden. Einige Autoren empfehlen deshalb, auch am Beginn der Parkinson-Therapie L-Dopa in vier Einzeldosen pro Tag zu verabreichen, was jedoch häufig an der Compliance von Patienten scheitert und mit einem aktiven Tagesablauf bei jüngeren Patienten oft nicht vereinbar ist. Spätestens beim Eintreten von Wearing-Off-Fluktuationen ist es jedoch angezeigt, auf eine Verkürzung der Einnahmeintervalle zu achten und die Dosisfrequenz entsprechend zu erhöhen.

#### **a) Slow Release-Präparate:**

So genannte Slow-Release oder Retard-Präparate von L-Dopa haben insgesamt die Hoffnungen auf ihre therapeutische Wirksamkeit zur Glättung von Fluktuationen nicht voll erfüllt. Die vorliegenden randomisierten Vergleichsstudien zu Standard-L-Dopa-Präparaten konnten keine konsistente Besserung mit diesem Therapieprinzip beweisen (Poewe 1986; Goetz 1988; U.K. Madopar CR Study Group 1989; Hutton 1989; Feldman 1989; LeWitt 1989; Wolters 1996; Koller 1999). Dennoch werden L-Dopa-Retardpräparate noch immer breit zur Behandlung von nächtlicher Akinesie als abendliche Dosis eingesetzt (Goetz 2002).

#### **b) COMT-Hemmung:**

Die am häufigsten und auch in klinischen Studien am besten untersuchte Modifikationsstrategie der L-Dopa-Pharmakokinetik ist die COMT-Inhibition mit Entacapon oder Tolcapone (Rajput 1997; Adler 1998; Kurth 1997; Koller 2001; Goetz 2002). Der klinische Einsatz von Tolcapone ist aufgrund strenger Sicherheitskontrollen in Bezug auf die Leberfunktion eingeschränkt (Borges 2003; Brooks 2004). COMT-Hemmer wirken über die Blockade eines der peripheren Abbauwege von L-Dopa, die Catechol-O-Methyl-Transferase, und bewirken dadurch eine längere Verfügbarkeit von L-Dopa. Entacapone verlängert die Halbwertszeit von L-Dopa um bis zu 75%, ohne dass es zu einer Verzögerung des Wirkungseintritts kommt. Die Plasmaspitzenpiegel erhöhen sich nur gering bei mehrfacher Gabe im Tagesverlauf. Zahlreiche Phase-3-Studien mit Entacapon (Kaakkola 1995; PSG 1997; Rinne 1998; Poewe 2002; Larsen 2003; Fenelon 2003) haben konsistente Ergebnisse mit Reduktion von Wearing-Off-Symptomen und einer Abnahme der kumulativen täglichen OFF-Dauer um bis zu 1,6 Stunden und einer korrespondierenden Zunahme der ON-Zeit gezeigt. Bei Patienten mit Fluktuationen wurden unter COMT-Hemmer-Therapie auch positive Effekte auf die motorische Funktion im ON beobachtet (Deane 2004), und ein positiver Effekt auf die Lebensqualität konnte gezeigt werden (Reichmann 2005). Falls vorbestehende Dyskinesien durch Zugabe eines COMT-Hemmers verstärkt auftreten, kann es sinnvoll sein, die L-Dopa-Dosis entsprechend zu reduzieren.

Ein Kombinationspräparat von L-Dopa/Carbidopa/Entacapone vereinfacht die Therapie. Es ist in drei verschiedenen Dosierungen erhältlich, hat sich als leicht zu handhaben erwiesen und wird von Patienten gegenüber der getrennten Gabe bevorzugt (Brooks 2005,

Koller 2005). Die wichtige Frage, ob die pharmakokinetische Modifikation der L-Dopa-Applikation durch COMT-Hemmer auch mit einem verminderten Risiko von motorischen Komplikationen verbunden ist, wird derzeit in einer großen multinationalen Studie (STRIDE-PD) untersucht.

#### **c) MAO-B-Hemmung:**

In jüngerer Zeit sind große randomisierte, plazebokontrollierte Therapiestudien erschienen, welche die Wirksamkeit der MAO-B-Hemmung auf Wearing-Off-Fluktuationen gezeigt haben. Diese Untersuchungen wurden mit dem neuen MAO-B-Hemmer Rasagilin durchgeführt (PRESTO-Studie PSG 2002). Eine der beiden vorliegenden Studien zeigte gleichartige Effekte wie in einem Vergleichsarm mit dem COMT-Hemmer Entacapon (LARGO-Studie Rascol 2005). Aufgrund der unterschiedlichen Angriffspunkte können COMT- und MAO-Hemmer sinnvoll kombiniert werden.

Der MAO-B-Hemmer Selegilin ist nur in seiner bukkal löslichen Form in der Indikation motorische Fluktuationen gut untersucht, hier fand sich eine deutliche Reduktion der täglichen OFF-Dauer (Waters 2004).

#### **3) Hinzufügen weiterer dopaminergere Substanzen:**

Das Wirkprinzip der oral aktiven Dopaminagonisten im Ausgleich von Wirkungsfluktuationen liegt in deren – im Vergleich zu L-Dopa – längeren Halbwertszeit. Studiendaten belegen die Wirksamkeit der beiden ergolinen Dopaminagonisten Cabergolin und Pergolid sowie der nicht ergolinen Agonisten Pramipexol und Ropinirol (Tolosa 1997; Hubble 2002; Goetz 2002; Möller 2005). Generell kann durch kombinierte Behandlung von L-Dopa mit oralen Dopaminagonisten eine ca. 30 %ige tägliche OFF-Zeit-Reduktion erreicht werden. Wie bei einer Erhöhung des dopaminergen Angebots zu erwar-



ten, können Dyskinesien vermehrt auftreten. Die Auswahl der Substanz richtet sich nach individueller Wirksamkeit und Verträglichkeit, allerdings sollte das erst in letzter Zeit bekannt gewordene Phänomen von restriktiven Herzklappenveränderungen unter Cabergolin und Pergolid berücksichtigt werden (Prichett 2002; Van Camp 2004; Pinnero 2005). Die Wertigkeit dieser unter Umständen schwerwiegenden Nebenwirkung ist vor Abschluss weiterer Studien nicht sicher beurteilbar; die beiden Substanzen gehören damit jedoch nicht mehr zu den Agonisten der ersten Wahl.

Transdermale Dopaminagonisten werden in naher Zukunft das Therapiespektrum bei Fluktuationen wesentlich erweitern. Die Agonisten Rotigotin und Lisurid wurden in großen Studien in dieser Indikation untersucht.

Apomorphin subkutan als Einzelinjektion appliziert führt zu einem ausgesprochen raschen (5-15 Minuten) Wirkungseintritt bei allerdings kurzer Wirkdauer von im Durchschnitt 40 Minuten. Es bietet den Vorteil, als einziger Dopaminagonist die gleiche Antiparkinsonwirkung zu erzielen wie L-Dopa. Als Notfallmedikation zur raschen Beendigung von OFF-Zuständen können Apomorphininjektionen eine wertvolle Option sein, sie tragen allerdings grundsätzlich – wie jede Rescue-Medikation – zu einer pulsatilen Rezeptorstimulation weiter bei.

Für Amantadin ist eine Rolle beim Management von Wearing-off deutlich weniger gut belegt als bei den angeführten Substanzen (Verhagen Metman 1998); als Teil einer Kombination kann es eine sinnvolle Ergänzung sein.

#### 4) Kontinuierliche parenterale Therapieformen:

Auf orale Therapiemaßnahmen refraktäre Patienten mit ausgeprägten Wirkungsfuktuationen – vor allem dann, wenn jede Dosissteigerung mit ver-

mehrten Dyskinesien einhergeht – können von der parenteralen Zufuhr dopaminergischer Substanzen über externe Pumpensysteme profitieren. Dazu gehört in erster Linie die subkutane Dauerinfusionen des Dopaminagonisten Apomorphin (Colzi 1998, Manson 2002, Katzenschlager 2005, Stocchi 2001), während L-Dopa mittels einer PEG-Sonde in den Gastrointestinaltrakt verabreicht werden muss (Kurth 1993; Nyholm 2003, Nilsson 1998).

### Zusammenfassende therapeutische Empfehlungen: Adjustieren und addieren

Werden unter L-Dopa-Therapie (Mono- oder Kombinationstherapie) Wearing-Off-Symptome apparent, stellt die Optimierung der L-Dopa-Therapie durch Erhöhung der Dosisfrequenz einen meist sinnvollen Schritt dar. Bei Bedarf sind die Einzeldosen zu erhöhen. Eine Ergänzung durch lösliches L-Dopa ist bei Delayed-On am Morgen und als Rescue-Medikation empfehlenswert. Einzelne Patienten profitieren bei ausgeprägter nächtlicher Akinesie zusätzlich von Zubettgehmedikation zusätzlicher Retardpräparate. Weitere wesentliche Schritte sind – je nach individueller Wirksamkeit und Verträglichkeit – die Zugabe eines COMT-Hemmers und eines MAO-B-Hemmers (beide können kombiniert werden). Bei Patienten, die noch keinen Dopaminagonisten erhalten, ist vorbehaltlich eventueller Kontraindikationen die Gabe eines (vorzugsweise nicht-ergolinen) Agonisten ein wichtiger Schritt. Der hochpotente Dopaminagonist Apomorphin stellt in der Einzelinjektionsform oft eine wertvolle Rescue-Option dar; bei refraktären motorischen Komplikationen stehen – neben den stereotaktischen Verfahren – parenterale Verabreichungsmöglichkeiten von Agonisten oder L-Dopa zur Verfügung.

### Therapieschema bei Wearing-Off

- Optimierung der L-Dopa-Therapie durch Erhöhung von Frequenz und/oder Dosis
- Optimierung der L-Dopa-Therapie durch Zugabe eines COMT-Hemmers
- Optimierung der L-Dopa-Therapie durch Zugabe eines MAO-Hemmers
- Kombination mit oralen oder transdermalen DA-Agonisten
- Notfallmedikation: lösliches L-Dopa, Apomorphin-Einzelinjektionen

### Screening und Diagnostik:

Ein strukturierter Patientenfragebogen zur Erfassung von Wearing-Off ist deutlich sensitiver als die Anwendung offener Befragungen oder die Anwendung konventioneller klinischer Scalen (Stacy 2005). So wird Wearing-Off mittels eines 32-Punkte-Fragebogens (Wearing-Off-Patient Questionnaire, WOPQ-32) bei doppelt so vielen Patienten wie bei offener Fragestellung (57 versus 29%) und um ein Drittel häufiger als mittels UPDRS Frage 36 (»Treten vorhersehbare OFF-Phasen auf?«) (57 versus 44%) festgestellt (Stacy 2004) (Tabelle).

### Patienten-Karte

(WOPQ-32 nach M. Stacy 2005)

- Müdigkeit
- **Bewegungsverlangsamung**
- **Verminderte Geschicklichkeit**
- **Gleichgewichtsprobleme**
- **Zittern**
- Langsamkeit
- **Schwierigkeit beim Aufstehen vom Stuhl**
- Langsamkeit des Denkens
- **Frühmorgendliche Steifigkeit**
- **Schwäche** →





## AKTUELLES THEMA

- Sprechschwierigkeiten
- **Frühmorgendliche Langsamkeit**
- **Angst**
- Allgemeine Steifigkeit
- **Unscharfer, träger Verstand**
- Steifigkeit während der Nacht
- **Muskelkrämpfe**
- Schmerzen
- Frühmorgendliche Fuß- oder Beinkrämpfe
- Rastlosigkeit
- **Stimmungsänderungen**
- **Langsamkeit während der Nacht**
- **Steifigkeit am Nachmittag**
- **Taubes Gefühl**
- Harnblasenprobleme/Einnässen
- Schmerz
- Schluckstörung
- Hitze/Kältegefühl
- Schwitzen
- **Unwohlsein im Bauch**
- Panik-Attacken
- Unwohlsein in der Brust

Wesentlich ist dabei, einerseits nach Auftreten der einzelnen Symptome zu fragen, andererseits nach dem zeitlichen Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme, also ob das betreffende Symptom am Wirkende einer Einzeldosis auftritt und sich nach Einnahme der nächstfolgenden Parkinsonmedikation ändert.

Durch positive Beantwortung aller fettgedruckten Fragen wurden 100% der Patienten mit Wearing-Off identifiziert, bei Angabe der drei Punkte Zittern, frühmorgendliche Langsamkeit und Angst 75% (Stacy 2005).

Gezielte Fragestellungen erleichtern Früherkennung und exakte Diagnose. Sie unterstützen eine Therapieoptimierung sowie die Vermeidung unnötiger Untersuchungen – beispielsweise bei

Schmerzzuständen -bzw. Therapiemodifikationen. Als Hilfsmittel für Ärzte und/oder Patienten im Rahmen von Visiten, Arztkontakten bzw. zur Unterstützung der Selbstwahrnehmung wird daher die routinemäßige Verwendung einer strukturierten Fragekarte empfohlen. Besonders praxistauglich, wenig zeitaufwendig und daher auch zum Screening geeignet ist der auf neun Symptome eingeschränkte Wearing-Off Patient Questionnaire (WOPQ-9) (Präsentation: Marc Stacy, 16. Internationaler Kongress für Morbus Parkinson und assoziierte Störungen, Berlin 2005). Diese neun Symptome wurden aus 19 Parkinson-Symptomen (WOPQ-19), die bereits aus dem WOPQ-32 priorisiert worden waren, als wichtigste und aussagekräftigste Aspekte zur Früherkennung von Wearing off identifiziert (sh. Tabelle). Mit dem WOPQ-9 werden 95,8 Prozent jener Patienten identifiziert, die mittels WOPQ 19 erfasst werden. Die Aussagekraft des WOPQ-9 ist hochsignifikant. Wesentlich ist das Wiederauftreten der Symptome am Wirkende und eine Besserung durch die nächste Dosis.

### Die neun wichtigsten prädiktiven Symptome des Wearing-Off WOPQ-9 (nach M. Stacy 2005)

- Zittern
- Langsamkeit der Bewegungen
- Stimmungsschwankungen
- Allgemeine Steifigkeit
- Schmerzzustände
- Eingeschränkte Geschicklichkeit
- Langsamkeit im Denken
- Angst/Panikattacken
- Muskelkrämpfe

Die Feststellung des Wearing-Off sollte möglichst die Ebene des Patienten, seiner Angehörigen und Pflegepersonen sowie die Ebene des medizinischen Personals einbeziehen.

### Feststellung des Wearing-Off

#### Ebene des Patienten, Angehöriger, Pflegepersonen

- Interview (patientenorientierte Definition des Wearing-Off)
- **Fragenkatalog (Karte) nach Stacy 2005**
- UPDRS-Frage 36 (»Treten vorhersehbare OFF-Phasen auf?«)
- Parkinson-Tagebuch (»ON-OFF-Kalender«)
- UPDRS-Activities of Daily Living (ADL) getrennt für ON und OFF
- Schwab und England-Skala (Selbstständigkeit) getrennt für ON und OFF

#### Ebene des medizinischen Personals

- UPDRS I-III, UPDRS-Frage 36, kontinuierliche Beobachtung

### Resümee:

Das Wearing-Off-Phänomen manifestiert sich in einem dosisabhängigen Abklingen der Wirkung dopaminergere Medikamente mit motorischen und nicht-motorischen Symptomen. Das Auftreten ist vorhersehbar am Dosiswirkende und die Symptome werden durch die Gabe einer nächsten Dosis gelindert. Je nach Erfassungsmethode wurden Häufigkeiten für das Auftreten von motorischen Fluktuationen zwischen 30 und über 80% aller Patienten gefunden. Das Auftreten hängt von vielen Faktoren wie Krankheitsdauer und Therapiedauer ab.

Für Diagnose und Therapie sind in erster Linie die subjektiven Beschwerden des Patienten und deren Auswirkungen auf die Lebensqualität relevant. Zur frühzeitigen und exakten Erfassung empfiehlt sich die Verwendung eines strukturierten Fragebogens. Sie liefern von der Patienten-Selbstbeurteilung bis zur Beurteilung durch den Arzt wesent-



lich genauere Befunde als offene Fragestellungen und klinische Parameter. Therapeutisch sollte bei unzureichender Basistherapie mit L-Dopa zunächst eine Optimierung der L-Dopa-Therapie bezüglich Dosis und Dosierungsfrequenz vorgenommen werden. Je nach Verträglichkeit und Vorliegen von Kontraindikationen sollten ergänzend COMT- und/oder MAO-Hemmer und Dopaminagonisten eingesetzt werden.

*MEDahead Consensus Statement,  
Österreichische Ärztezeitung,  
Supplementum April 2006*

## Referenzen:

- Adler CH, Singer G, O'Brien C, et al. Randomized, placebo-controlled study of tolcapone in patients with fluctuation Parkinson's disease treated with levodopa-carbidopa. *Arch Neurol* 1998;55:1089-1095.
- Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001;16:448-458.
- Bedard PJ, Di Paolo T, 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;379:294-299.
- Black KJ, Hershey T, Hartlein JM, Carl JL, Perlmutter JS. Levodopa challenge neuroimaging of levodopa-related mood fluctuations in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30:590-601.
- Blanchet PJ, Calon F, Martel JC, et al. Continuous administration decreases and pulsatile administration increases behavioral sensitivity to a novel dopamine D2 agonist (U-91356A) in MPTP-exposed monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;272(2):854-859.
- Blanchet PJ, Grondin R, Bedard PJ. Dyskinesia and wearing-off following dopamine D1 agonist treatment in drug-naïve 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned primates. *Mov Disord* 1996;11:91-94.
- Borges N. Tolcapone-related liver dysfunction: implications for use in Parkinson's disease therapy. *Drug Saf* 2003;26:743-747.
- Bracco F, Battaglia A, Chouza C, et al, and the PKDS009 Study Group. The longacting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease: final results of a 5-year, double-blind, levodopa-controlled study. *CNS Drugs* 2004;18:733-746.
- Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, Ory F, Quelven I, Chollet F, Montastruc JL, Rascol O. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2005;20:1557-1563.
- Brooks DJ. Safety and tolerability of COMT inhibitors. *Neurology* 2004;62 (suppl 1):S39-S46.
- Brooks DJ, Agid Y, Eggert K, Widner H, Ostergaard K, Holopainen A; TC-INIT Study Group. Treatment of end-of-dose wearing-off in parkinson's disease: stalevo (levodopa/carbidopa/entacapone) and levodopa/DDCI given in combination with Comtess/Comtan (entacapone) provide equivalent improvements in symptom control superior to that of traditional levodopa/DDCI treatment. *Eur Neurol* 2005;53: 197-202.
- Brooks DJ, Sagar H; UK-Irish Entacapone Study Group. 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;74:1071-9.
- Calon F, Grondin R, Morissette M, et al. Molecular basis of levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol* 2000;47(4 Suppl 1):S70-78.
- Calon F, Birdi S, Rajput AH, Hornykiewicz O, Bedard PJ, Di PT. Increase of preproenkephalin mRNA levels in the putamen of Parkinson disease patients with levodopa-induced dyskinesias. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:186-196.
- Chase TN, Justin DO. Striatal mechanisms and pathogenesis of parkinsonian signs and motor complications. *Ann Neurol* 2000; 47(suppl 1):S122-S130.
- 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;64:573-576.
- Deane KHO, Spieker S, Clarke CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004 a;(4):CD004554.
- Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004;19:397-405.
- Evans AH, Lawrence AD, Potts J, Appel S, Lees AJ. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease. *Neurology* 2005;65:1570-1574.
- Fabbrini G, Juncos J, Mouradian MM, Serrati C, Chase TN. Levodopa pharmacokinetic mechanisms and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1987;21:370-376.
- Fahn S. Parkinson's Study Group. Results of the ELLDOPA (Earlier vs. Later Levodopa) Study. *Movement Disorders* 2002;17 (Suppl 5):S13-S14
- Feldman RG, Mosbach PA, Kelly MR, et al. Double-blind comparison of standard Sinemet and Sinemet CR in patients with mild-to-moderate Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39:96-101.
- Fénelon G, Gimenez-Roldan S, et al. on behalf of the INT-02 Study Group. 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; 110:239-251.
- Filion M, Tremblay L, Bedard PJ. Effects of dopamine agonists on the spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res* 1991; 547:152-161.
- Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, et al. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 1990;250:1429-1432.
- Goetz CG, Koller WC, Poewe W, et al, Movement Disorders Society Task Force. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002;17(suppl 4).
- Goetz CG, Tanner CM, Shannon KM, Carroll VS, Klawans HL. Controlled-release long-acting levodopa/carbidopa combination in Parkinson's disease patients with and without motor fluctuations. *Neurology* 1988;38:1143-1145.
- Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain* 1988; 111:299-321.
- Hadj Tahar A, Gregoire L, Bangassoro E, Bedard PJ. Sustained cabergoline treatment reverses levodopa-induced dyskinesias in parkinsonian monkeys. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:195-202. →





## AKTUELLES THEMA

Hubble JP. Longterm studies of dopamine agonists. *Neurology* 2002;58(suppl 1):S42-50.

Hutton JT, Morris JL, Bush DF, Smith ME, Liss CL, Reines S. Multicenter controlled study of Sinemet CR vs Sinemet (25/100) in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1989;39(suppl 2):67-72.

Jankovic J, Schwartz K, Vander Linden C. Comparison of Sinemet CR4 and standard Sinemet: double-blind and longterm open trial in parkinsonian patients with fluctuations. *Mov Disord* 1989;4:303-309.

Jenner P. Avoidance of dyskinesia: preclinical evidence for continuous dopaminergic stimulation. *Neurology* 2004;62(suppl 1):S47-55.

Kaakkola S, Teräväinen H, Ahtila S, et al. Entacapone in combination with standard or controlled-release levodopa/carbidopa: a clinical and pharmacokinetic study in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 1995;2:341-347.

Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord* 2005;20:151-157.

Koller W, Guarnieri M, Hubble J, Rabinowicz AL, Silver D. An open-label evaluation of the tolerability and safety of Stalevo(R) (carbidopa, levodopa and entacapone) in Parkinson's disease patients experiencing wearing-off. *J Neural Transm* 2005;112:221-230

Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, et al. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. *Neurology* 1999;53:1012-1019.

Koller W, Lees A, Doder M, Hely M; Tolcapone/Pergolide Study Group. Randomized trial of tolcapone versus pergolide as add-on to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Mov Disord* 2001;16:858-866.

Kurth MC, Adler CH, St. Hilaire M, et al, and the Tolcapone Fluctuator Study Group. 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. *Neurology* 1997;48:81-87.

Kurth MC, Tetrad JW, Tanner CM, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of duodenal infusion of levodopa/carbidopa in Parkinson's disease patients with 'on-off' fluctuations. *Neurology* 1993; 43:1698-1703.

Larsen JP, Worm-Petersen J, Siden A, Gordin A, Reinikainen K, Leinonen M, and the Nomesafe Study Group. The tolerability and efficacy of entacapone over 3 years in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2003;10:137-146.

Lees AJ, Katzenschlager R, Head J, Ben-Shlomo Y. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: a randomized trial. *Neurology* 2001;57: 1687-1694.

LeWitt PA, Nelson MV, Berchou RC, et al. Controlled-release carbidopa/levodopa (Sinemet 50/200 CR4): Clinical and pharmacokinetic studies. *Neurology* 1989; 39(suppl 2):45-53.

Manson AJ, Turner K, Lees AJ. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. *Mov Disord* 2002;17:1235-1241.

Maricle RA, Nutt JG, Valentine RJ, Carter JH. Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1995;45:1757-1760.

Mohr E, Fabbrini G, Williams J, Schlegel J, Cox C, Fedio P, Chase TN. Dopamine and memory function in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1989;4:113-120.

Möller JC, Oertel WH, Köster J, Pezzoli G, Provinciali L. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: Results from a European multicenter trial. *Mov Disord* 2005;20:602-610.

Morissette M, Goulet M, Soghomonian JJ, et al. Preproenkephalin mRNA expression in the caudate-putamen of MPTP monkeys after chronic treatment with the D2 agonist U91356A in continuous or intermittent mode of administration: comparison with L-DOPA therapy. *Brain Res Mol Brain Res* 1997;49:55-62.

Nutt JG, Fellman JH. Pharmacokinetics of levodopa. *Clinical Neuropharmacology* 1984; 7:35-49.

Obeso JA, Luquin MR, Martinez-Lage JM. Lisuride infusion pump: a device for the treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Lancet* 1986;i:467-470.

Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, Gimenez-Roldan S, Bergamasco B, Dujardin M, Grosset DG, Arnold G, Leenders KL, Hundemer HP, Lledo A, Wood A, Frewer P, Schwarz J. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Mov Disord* 2006;21:343-353.

Olanow CW, Obeso JA. Pulsatile stimulation of dopamine receptors and levodopa-induced motor complications in Parkinson's disease: implications for the early use of COMT inhibitors. *Neurology* 2000;55(11 Suppl 4):S72-77.

Olanow CW, Schapira AHV, Rascol O. Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000;23 [suppl]:S117-S126.

Onofrj M, Paci C, Thomas A. Sudden appearance of invalidating dyskinesia-dystonia and off fluctuations after the introduction of levodopa in two dopaminomimetic drug naïve patients with stage IV Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:605-606.

Nilsson D, Hansson LE, Johansson K, Nyström C, Paalzow L, Aquilonius SM. Long-term intraduodenal infusion of a water based levodopa-carbidopa dispersion in very advanced Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1998;97: 175-183.

Nissenbaum H, Quinn NP, Brown RG, Toone B, Gotham AM, Marsden CD. Mood swings associated with the 'on-off' phenomenon in Parkinson's disease. *Psychol Med* 1987;17:899-904.

Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, Lennernas H, Nyström C, Aquilonius SM. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharm* 2003;26:156-163.

Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Chana P, Lera G, Rodriguez M, Olanow CW. The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;55(11 Suppl 4):S13-20.

Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 1997;42:747-755.

Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Parkinson Study Group. JAMA* 2000; 284:1931-1938.

Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early (rasagiline mesylate) Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002; 59:1937-1943.

Pearce RK, Banerji T, Jenner P, Marsden CD. De novo administration of ropinirole and bromocriptine induces less dyskinesia than L-dopa in the MPTP-treated marmoset. *Mov Disord* 1998;13:234-241.



Pinero A, Marcos-Alberca P, Fortes J. Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005;353: 1976-1967.

Poewe W, Berger W, Benke T, Schelosky L. High-speed memory scanning in Parkinson's disease: adverse effects of levodopa. *Ann Neurol* 1991;29:670-673.

Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kulta-lahti ER, Leinonen M; Celomen Study Group. 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: 245-255.

Poewe WH, Lees AJ, Stern GM. Treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease with an oral sustained-release preparation of L-dopa: clinical and pharmacological observations. *Clin Neuropharmacol* 1986;9:430-439.

Pritchett AM, Morrison JF, Edwards WD, Schaff HV, Connolly HM, Espinosa RE. Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1280-1286.

Racette BA, Hartlein JM, Hershey T, Mink JW, Perlmutter JS, Black KJ. Clinical features and comorbidity of mood fluctuations in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14:438-442.

Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342:1484-1491.

Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E; LARGO study group. 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;365:947-954.

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; 49:1066-1071.

Reichmann H, Boas J, Macmahon D, Myllyla V, Hakala A, Reinikainen K; ComQol Study Group. Efficacy of combining levodopa with entacapone on quality of life and activities of daily living in patients experiencing wearing-off type fluctuations. *Acta Neurol Scand* 2005; 111:21-28.

Richard IH, Frank S, McDermott MP, Wang H, Justus AW, Ladonna KA, Kurlan R. The ups and downs of Parkinson disease: a prospective study of mood and anxiety fluctuations. *Cogn Behav Neurol* 2004;17:201-207.

Rinne UK, Bracco F, Chouza C, et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. The PKDS009 Study Group. *Drugs* 1998;55 Suppl 1:23-30.

Rinne UK, Larsen JB, Siden A, Worm-Petersen J. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. Nomecomt Study Group. *Neurology* 1998;51:1309-1314.

Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community based study. *Brain* 2000;123:2297-2305.

Stacy M, Bowron A, Guttman M, Hauser R, Hughes K, Larsen JP, LeWitt P, Oertel W, Quinn N, Sethi K, Stocchi F. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov Disord* 2005;20:726-733.

Stocchi F, Vacca L, De Pandis MF, Barbato L, Valente M, Ruggieri S. Subcutaneous continuous apomorphine infusion in fluctuating patients with Parkinson's disease: long-term results. *Neurol Sci* 2001;22:93-4.

Tolosa E, Marin C. Dopamine agonists in Parkinson's disease: a clinical review. In: Olanow WC, Obeso JA, eds. *Beyond the Decade of the*

*Brain*. Vol 2. Dopamine agonists in early Parkinson's disease. 1997:143-161.

Uitti RJ, Tanner CM, Rajput AH, Goetz CG, Klawans HL, Thiessen B. Hypersexuality with antiparkinsonian therapy. *Clin Neuropharmacol* 1989;12:375-383.

U.K. Madopar CR Study Group. A comparison of Madopar CR and standard Madopar in the treatment of nocturnal and early-morning disability in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1989;12:498-505.

Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004;363:1179-1183.

Verhagen Metman L, Del Dotto P, van den Munckhof P, et al. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1998;50:1323-1326.

Waters CH, Sethi KD, Hauser RA, Molloy E, Bertoni JM; Zydys Selegiline Study Group. Zydys selegiline reduces off time in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a 3-month, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2004;19:426-432.

Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59:408-413.

Wolters EC, Tesselar HJ. International (NL-UK) double-blind study of Sinemet CR and standard Sinemet (25/100) in 170 patients with fluctuating Parkinson's disease. *J Neurol* 1996; 243:235-240.

## ÖPG-Konsensusstatement »Wearing-Off«

### Vorsitz:

Univ.-Prof. Dr. Eduard Auff, O. Univ.-Prof. Dr. Werner Poewe

### Teilnehmer:

Univ.-Prof. DDr. Susanne Asenbaum-Hanke, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Bancher, Prim. Univ.-Doz. Dr. Klaus Berek, OA Dr. Sylvia Bösch, Prim. Univ.-Prof. Dr. Thomas Brücke, Univ.-Doz. Dr. Willibald Gerschlagler, Prim. Dr. Josef Grossmann, OA Dr. Günter Hochschorner, Doz. Dr. Regina Katzenschlager, Prim. Dr. Stefan Koppi, Univ.-Prof. Dr. Erwin Ott, Prim. Univ.-Doz. Dr. Michaela Pinter, Univ.-Prof. Dr. Walter Pirker, Prim. Univ.-Prof. Dr. Gerhard Ransmayr, Prim. Univ.-Prof. Dr. Franz Reisecker, OA Dr. Franz Schautzer, Prim. Univ.-Doz. Dr. Manfred Schmidbauer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Schneider, Prim. Dr. Wolfgang Soukop, Prim. Dr. Dieter Volc, Prim. Univ.-Prof. Dr. Jörg Weber, Univ.-Prof. Dr. Gregor Wenning, Prim. Univ.-Doz. Dr. Udo Zifko





## EVENTS

### Kongresskalender 2006/07

**2. – 5. September 2006**

**EFNS  
10<sup>th</sup> Congress of the European  
Federation of Neurological  
Societies, Glasgow, Scotland**  
<http://efns2006.efns.org/>

**12. – 16. September 2006**

**18<sup>th</sup> Congress of the European  
Sleep Research Society,  
Innsbruck,  
Congress Centre Austria**

*Information:*  
Univ.-Prof. Birgit Högl, Univ.-Klinik  
Innsbruck, Anichstrasse 35,  
A-6020 Innsbruck, Österreich  
Webinfo: [www.esrs2006.at](http://www.esrs2006.at)

**20. – 24. September 2006**

**79. Jahreskongress Deutsche  
Gesellschaft für Neurologie  
(Neurowoche)  
Mannheim, Deutschland**

*Information:*  
Webinfo: [www.dgn2006.de](http://www.dgn2006.de)

**5. – 7. Oktober 2006**

**Jahrestagung der Österreichischen  
Gesellschaft für Neurorehabilita-  
tion, Donauuniversität Krems**

*Information:*  
Wiener Med. Akademie,  
Catherine Altermann, Alserstraße 4,  
1090 Wien, Österreich  
Tel.: +43 1 405 13 83 14,  
E-Mail: [oegnr@medacad.org](mailto:oegnr@medacad.org),  
Webinfo: [www.neuroreha.at](http://www.neuroreha.at)

**28. Oktober – 2. November 2006**

**Movement Disorder Society  
10<sup>th</sup> International Congress of  
Parkinson's Disease and Movement  
Disorders, Kyoto, Japan**

Web site:  
[www.movementdisorders.org](http://www.movementdisorders.org)

**23. – 25. November 2006**

**Kongress  
der Österreichischen  
Parkinson Gesellschaft,  
Wien**

Nähere Informationen werden  
demnächst ausgesendet.

**12. – 13. Januar 2007**

**3<sup>rd</sup> International Congress on  
Multiple System Atrophy  
Medical University of Innsbruck,  
Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck**  
Web site: [www.emsa-sg.org/](http://www.emsa-sg.org/)  
MSA2007

**2. – 3. Februar 2007**

**Neuroimaging in PD  
Medical University of Innsbruck,  
Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck**  
Tel: +43-512-504-23850

**8. – 10. März 2007**

**5. Deutscher Parkinson-Kongress  
Neurologische Universitätsklinik  
Ulm, Steinhövelstraße 9,  
D-89075 Ulm**

*Information:*  
Prof. Dr. A.C. Ludolph  
Webinfo:  
[www.parkinson-gesellschaft.de](http://www.parkinson-gesellschaft.de)

**25. – 28. April 2007**

**Gemeinsame Jahrestagung der  
ÖAG, ÖGN und ÖGPP  
Salzburg Congress,  
Auerspergstraße 6, 5020 Salzburg**

*Information:*  
Mag. Sylvia Blebann, Österreichische  
Gesellschaft für Psychiatrie und  
Psychotherapie  
E-Mail: [sylvia.blebann@aon.at](mailto:sylvia.blebann@aon.at)

**28. April – 5. Mai 2007**

**59<sup>th</sup> AAN Annual Meeting 2007  
American Academy of Neurology,  
Boston, MA, USA**

*Information:*  
Phone: +1 800 879 1960 /+1-651  
695 2717 Fax: +1 800 651 695 2791,  
Webinfo: [www.aan.com](http://www.aan.com)

**3. – 7. Juni 2007**

**The Movement Disorder Society's  
International Congress of  
Parkinson's Disease and Movement  
Disorders, Istanbul, Türkei**

Diese Sonderausgabe konnte erstellt  
werden mit freundlicher  
Unterstützung der Drucklegung von  
NOVARTIS Pharma AG

Kontaktadresse:

Novartis Pharma AG  
Brunner Straße 59  
A-1235 Wien  
Ansprechpartner:  
Harald Handle  
Tel: +43/1/866 57 318  
Fax: +43/1/866 57 15 3180  
E-Mail: [harald.handle@novartis.com](mailto:harald.handle@novartis.com)  
[www.novartis.at](http://www.novartis.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, A.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@uibk.ac.at](mailto:gregor.wenning@uibk.ac.at); Co-Editor: Doz. Dr. R. Katzenschlager,  
Neurolog. Abteilung SMZ-Ost/Donauspital Wien,  
e-mail: [regina.katzenschlager@chello.at](mailto:regina.katzenschlager@chello.at) • Konzeption:  
Helmut Haid, Bettelwurfstraße 2, A-6020 Inns-  
bruck • Druck: Tiroler Repro, A-6020 Innsbruck •  
Juni 2006