

neurologisch

Fachmagazin für Neurologie

SUPPLEMENTUM 3/2012



Offizielles Organ
der Österreichischen
Gesellschaft für
Neurologie



Österreichische Parkinson Gesellschaft *Leitlinien zur Behandlung der Parkinson-Krankheit*

Teil 1: Motorische Symptome

 MedMedia
Verlags Ges.m.b.H.
Part of Medical Opinion Network

Leitliniengruppe der Österreichischen Parkinson Gesellschaft:

E. Auff, S. Bösch, D. Haubenberger, R. Katzenschlager, W. Pirker, W. Poewe, G. Ransmayr, C. Scherfler, P. Schnider, P. Schwingenschuh, K. Seppi, T. Sycha, G. Wenning, K. Wenzel, E. Wolf

Inhalt

- 3 Einleitung

Frühphase der Parkinson-Krankheit

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

Medikamentöse Therapieoptionen

- 5 Anticholinergika
- 5 Amantadin
- 6 Monoaminoxidase-B-Hemmer
- 8 Levodopa
- 11 Dopaminagonisten

Praktisches Vorgehen bei der Ersteinstellung von neu diagnostizierten PatientInnen mit Morbus Parkinson

- 15 Zeitpunkt des Therapiebeginns
- 15 Wahl der initialen Monotherapie
- 16 Therapie des therapierefraktären Tremors

Fortgeschrittene Parkinson-Erkrankung

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

Therapieinduzierte motorische Komplikationen

Medikamentöse Therapieoptionen beim fortgeschrittenen Morbus Parkinson

- 18 Levodopa mit Decarboxylasehemmer
- 20 Dopaminagonisten
- 24 COMT-Hemmer
- 25 Monoaminoxidase-B-Hemmer
- 26 Anticholinergika
- 26 Atypische Neuroleptika

Chirurgische Therapien

- 27 Nucleus-subthalamicus- und Globus-pallidus-internus-Stimulation
- 28 Thalamus (Nucleus-ventralis-intermedius-[VIM]-Stimulation) und Thalamotomie
- 29 Zusammenfassung und evidenzbasierte Schlussfolgerungen

Praktisches Vorgehen bei PatientInnen mit motorischen Komplikationen

- 29 On-Off-Fluktuationen
- 30 Dyskinesien

Leitliniengruppe der Österreichischen Parkinson Gesellschaft:

Univ.-Prof. Dr. Eduard Auff, Wien; Priv.-Doz. Dr. Sylvia Bösch, Innsbruck; Dr. Dietrich Haubenberger, Wien; Priv.-Doz. Dr. Regina Katzenschlager, Wien; Univ.-Prof. Dr. Walter Pirker, Wien; Univ.-Prof. Dr. Werner Poewe, Innsbruck; Prim. Univ.-Prof. Dr. Gerhard Ransmayr, Linz; Univ.-Prof. Dr. Christoph Scherfler, Innsbruck; Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Schnider, Wiener Neustadt; Univ.-Ass. Dr. Petra Schwingenschuh, Graz; Univ.-Prof. Dr. Klaus Seppi, Innsbruck; Univ.-Prof. Dr. Thomas Sycha, Wien; Univ.-Prof. Dr. Gregor Wenning, Innsbruck; Dr. Karoline Wenzel, Graz; Dr. Elisabeth Wolf, Innsbruck

Leitlinien der Österreichischen Parkinson-Gesellschaft zur Behandlung der Parkinson-Krankheit

Teil 1: Motorische Symptome

Der 2. Teil der Leitlinien der ÖPG zur Behandlung der nichtmotorischen Symptome der Parkinson-Erkrankung wird in Kürze veröffentlicht.

Einleitung

Die von der Österreichischen Parkinson Gesellschaft herausgegebenen Therapieleitlinien beruhen auf einer evidenzbasierten Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der für die medikamentöse Therapie des Morbus Parkinson (MP) zu Verfügung stehenden Medikamente und der chirurgischen und nichtmedikamentösen Therapieverfahren (Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, Sport). Experimentelle Therapien werden nicht angeführt. Die medikamentöse und chirurgische Therapie gliedern sich in die Kapitel **Therapie der Frühphase (Phase ohne motorische Komplikationen)** und **der Spätphase (Phase motorischer Komplikationen) der Erkrankung**. Die meisten zur Verfügung stehenden Therapeutika der Spätphase finden bereits in der Frühphase Verwendung, sodass mit wenigen Ausnahmen (COMT-Hemmer) die Substanzen, ihre Wirkmechanismen, Pharmakokinetik sowie Verträglichkeit im Kapitel Frühphase besprochen werden. Aspekte der Medikamente, die nur die Spätphase betreffen, werden im Kapitel Spätphase angeführt. Es werden veröffentlichte Studien mit hohem Evidenzlevel besprochen (**Evidenz aus klinischen Studien**) und am Schluss jedes Kapitels zusammengefasst (**Evidenzbasierte Schlussfolgerungen**). Es fließen aber auch, wenngleich in geringerem Umfang, Erkenntnisse aus nichtrandomisierten oder kleinen Studien und Einzelfallbeschreibungen ein, v. a. was Sicherheit und Verträglichkeit betrifft.

Tab. 1: Evidenzniveau wissenschaftlicher Studien

Niveau der Evidenz	Definition
Level-I-Studien	Randomisiert, kontrolliert
Level-II-Studien	Kontrollierte klinische Studie oder Beobachtungsstudien, wie Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien
Level-III-Studien	Nichtkontrollierte Studien wie Fallserien

Tab. 2: Evidenzbasierte Wirksamkeitsbeurteilung

Wirksamkeit	Definition	Kriterien	Bezeichnung
Wirksam	Evidenz belegt einen positiven Effekt der Therapie auf untersuchtes Outcome	Gestützt auf Daten aus mind. 1 qualitativ hochwertigen, randomisierten, kontrollierten Level-I-Studie ohne widersprechende Resultate anderer Level-I-Studien	A
Wahrscheinlich wirksam	Evidenz spricht für einen positiven Effekt der Therapie, ist aber nicht ausreichend, um dies definitiv zu belegen	Gestützt auf Daten aus jedweder Level-I-Studie ohne widersprechende Daten anderer Level-I-Studien	B
Wirksamkeit unwahrscheinlich	Evidenz enthält Hinweise, dass die Therapie keinen positiven Effekt auf untersuchtes Outcome hat	Gestützt auf Daten aus jedweder Level-I-Studie ohne widersprechende Resultate aus anderen Level-I-Studien	C
Nicht wirksam	Evidenz belegt, dass die Therapie keinen positiven Effekt auf untersuchte Outcomes hat	Gestützt auf Daten aus mind. 1 qualitativ hochwertigen, randomisierten, kontrollierten Therapiestudie ohne widersprechende Daten anderer Level-I-Studien	D
Unzureichende Evidenz	Ungenügende Evidenz für oder gegen Wirksamkeit der Intervention auf untersuchte Outcomes	Datenlagen, die nicht in den obigen Definitionen/Kriterien erfasst sind	U

Das primäre Ziel der Therapie des M. Parkinson ist die Kontrolle motorischer und nichtmotorischer Symptome (z. B. autonomer Störungen, Depression, kognitiver Defizite, anderer krankheitsimmanenter oder therapieinduzierter Phänomene). Im Vordergrund der Therapie motorischer Symptome steht der medikamentöse Dopaminersatz, wobei aber auch nichtdopaminerge Medikamente, wie z. B. Amantadin und – bei ausgewählten PatientInnen – Anticholinergika eine Rolle spielen.

Die Ziele der Therapie sind vielfältig und beinhalten eine bestmögliche Reduktion motorischer Symptome zum Erhalt von Alltagsfunktionen, sozialer und familiärer Kompetenz und Berufsfähigkeit sowie Autonomie. Außerdem sollen die Lebensqualität verbessert oder erhalten und Nebenwirkungen vermieden werden. An erster Stelle stehen die Wünsche und Bedürfnisse von PatientInnen und Angehörigen.

Andererseits richtet die Therapie ihr Augenmerk auf die Vermeidung und Verzögerung therapieinduzierter Nebenwirkungen, wie z. B. motorische und nichtmotorische Fluktuationen und Dyskinesien. Dies erfolgt in der Frühphase durch die Verwendung von Dopamin-Agonisten (wenn Alter, kognitive Verfassung sowie Verträglichkeit entsprechen) vor Levodopa, da sie eine langsamere Pharmakokinetik als Levodopa aufweisen und Fluktuationen und Dyskinesien hinauszögern. Auch indirekt dopaminerg wirkende Medikamente, wie MAO-B-Hemmer (Rasagilin, Selegilin) oder Amantadin werden – wenn keine Kontraindikationen vorliegen – bei geringer ausgeprägter Parkinsonsymptomatik mit dem Ziel verwendet, den Beginn einer L-Dopa-Therapie zu verzögern. Allerdings fehlt für diese Substanzen der Nachweis einer Verzögerung motorischer Komplikationen. Sind Fluktuationen eingetreten, werden die Dosisintervalle, v. a. von Levodopapräparaten, verkürzt. Alternativ oder in Kombination kommen Dopaminagonisten und Substanzen zum Einsatz, die die Halbwertszeit von Levodopa verlängern (COMT- und

Tab. 3: Sicherheitsbeurteilung

Definition	Bezeichnung
Akzeptables Risiko, ohne spezielles Monitoring	A
Akzeptables Risiko, mit speziellem Monitoring	B
Inakzeptables Risiko	C
Unzureichende Evidenz, um Schlüsse zu ziehen	U

Tab. 4: Implikationen für die klinische Praxis

	Definition des klinischen Nutzens	Bezeichnung
Klinisch nützlich	Evidenz belegt, dass Therapie klinischen Nutzen hat	A
Möglicherweise nützlich	Evidenz spricht für klinischen Nutzen, reicht aber nicht aus, diesen zu belegen.	B
Nutzen unwahrscheinlich	Evidenz spricht gegen klinischen Nutzen, ist aber nicht beweisend für fehlenden Nutzen	C
Nicht nützlich	Evidenz ist belegt, dass Therapie keinen klinischen Nutzen bringt	D
Nutzen ist offen	Evidenz nicht ausreichend, weitere Studien erforderlich	U

MAO-B-Hemmer, v. a. Rasagilin), um möglichst gleichmäßige Wirkspiegel zu gewährleisten. Außerdem kann bei weit fortgeschrittener Erkrankung Levodopa in Gelform mittels Pumpe und Sonde kontinuierlich in den proximalen Dünndarm verabreicht werden oder der Dopaminagonist Apomorphin subkutan in Form eines Bolus oder mittels Pumpe kontinuierlich appliziert werden. Die medikamentöse Therapie wird möglichst einfach und komfortabel gestaltet, auch um eine bestmögliche Adhärenz zu gewährleisten.

Die in den letzten Jahren aufgekommene Frage nach krankheitsmodifizierenden Effekten therapeutischer Maßnahmen wird an den entsprechenden Stellen erörtert.

Ein eigener 2. Teil, der demnächst erscheinen wird, **Behandlung nichtmotorischer Aspekte der Erkrankung** werden v. a. autonome und neuropsychiatrische Symptome angesprochen, welchen in der Mehrzahl nichtdopaminerge Störungen zugrunde liegen.

In allen Krankheitsphasen sind, wenngleich in unterschiedlichem Maße, **nichtmedikamentöse therapeutische Maßnahmen** wie Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, Heilgymnastik oder Sport als Ergänzung der medikamentösen Therapie von Bedeutung, sodass sich diesem Themenbereich ein eigenes Kapitel widmet.

In der **Bewertung der vorhandenen Evidenz aus klinischen Studien** orientiert sich die ÖPG an dem von der internationalen Movement Disorder Society veröffentlichten evidenzbasierten Review über das Management des MP (Task-Force der Movement Disorder Society 2002, 2005 und 2011). Die darin verwendeten Kriterien für den Grad der wissenschaftlichen Evidenz (Level I–III), der Bewertung der Wirksamkeit einer Therapie, ihrer Sicherheit und des klinischen Empfehlungsgrades kommen zur Anwendung, wie in den **Tabellen 1–4** angeführt, und sind am Ende der Kapitel tabellarisch zusammengefasst. ■

Hinweis: Es wurden nur Studien berücksichtigt, die bis zum Redaktionsschluss (Dez. 2011) als Full Papers vorlagen.

Frühphase der Parkinson-Krankheit

AutorInnen im Rahmen der Leitliniengruppe der ÖPG:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Gerhard Ransmayr, Univ.-Prof. Dr. Werner Poewe, Priv.-Doz. Dr. Regina Katzenschlager, Univ.-Prof. Dr. Walter Pirker

Medikamentöse Therapieoptionen

Anticholinergika

Wirkmechanismen

Die klinische Wirkung von Belladonnapräparaten in der Behandlung des MP ist schon seit Langem bekannt. Anticholinergika gleichen die durch den nigrostriatalen Dopaminmangel bedingte Imbalance zwischen cholinergem und dopaminergem Aktivität im Striatum aus. Benzotropin hat auch eine hemmende Wirkung auf die Dopaminwiederaufnahme. Klinische Studien liegen zu Benzotropin, Benhexol, Biperiden, Bornaprin, Procyclidin, Trihexyphenidyl vor. In Österreich stehen Biperiden, Procyclidinhydrochlorid und Bornaprin als orale Medikamente zu Verfügung, Biperiden auch für die parenterale Verwendung.

Pharmakokinetik

Über die Pharmakokinetik ist wenig bekannt. Nach oraler Gabe erreichen die Substanzen nach 2–3 Stunden den maximalen Plasmaspiegel (T_{max}), die Wirkdauer beträgt bis zu 12 Stunden. Übliche Tagesdosierungen sind 4–8 mg in 2–3 Einzeldosen.

Evidenz aus klinischen Studien (Level-I- und -II-Studien) als Mono- und Kombinationstherapie

Fünf kontrollierte, einfach- oder doppelblinde, randomisierte Cross-over- und Parallelgruppenstudien (Level I) mit verschiedenen oralen Anticholinergika in Kollektiven von 17 bis 82 PatientInnen über 4 bis 30 Wochen und in Form von intravenösen Einzeldosen haben sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Amantadin, Levodopa und Bromocriptin Effekte (gering bis mäßiggradig) auf motorische Parkinson-Symptome (Ruhe- und Haltetremor, Akinese, Feinmotorik, Mimik, Rigor, Haltung) und globale klinische Verbesserungen gezeigt (Iivanainen 1974, Parkes 1974, Martin 1974, Wallace 1982, Cooper 1992). Eine Metaanalyse fasste die Re-

sultate der Studien mit Anticholinergika zusammen (Katzenschlager 2003). In vier Level-II-Studien wurden Anticholinergika mit Placebo, anderen Anticholinergika (Kaplan 1954; Benhexol wirksamer als Panparnit und Hyoscin) und Clozapin verglichen (Kaplan 1954, Strang 1965, Strang 1967, Friedman 1997), mit im Vergleich zu den Level-I-Studien ähnlichen Resultaten. Benzotropin hatte einen mit Clozapin vergleichbaren Anti-Tremor-Effekt (Friedman 1997). Level-II-Vergleichsuntersuchungen zwischen Anticholinergika gibt es keine. Es dürfte aber keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Substanzen hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungen geben. Die Tagesdosen lagen meist zwischen 3 und 8 mg täglich, wobei in einigen Studien präzise Dosisangaben und auch quantitative Outcome-Parameter fehlen.

Verträglichkeit

Zu unterscheiden sind zentrale und periphere anticholinerge Nebenwirkungen. Erstere äußern sich in Beeinträchtigungen der Kognition, des Gedächtnisses, aber auch in akuter Desorientiertheit und Halluzinationen (in erster Linie, aber nicht ausschließlich, bei prädisponierten Personen, v. a. in höherem Alter, mit Parkinson-Demenz, unter höher dosierter dopaminergem Therapie oder Amantadin oder bei Begleitkrankheiten, die die ZNS-Funktionen beeinträchtigen). Selten wurden orobuccolinguale Dyskinesien beobachtet. An peripheren Nebenwirkungen kommen Tachykardie, Mundtrockenheit, trockene Haut, Obstipation, Erhöhung des Augeninnendruckes und Akkommodationsstörungen vor. Kontraindikation besteht bei Engwinkelglaukom, Prostatahypertrophie mit Gefahr einer Blasenentleerungsstörung, Herzrhythmusstörungen, gastrointestinaler Obstruktion oder Megakolon.

Evidenzbasierte Schlussfolgerungen

Anticholinergika sind, nachgewiesen in Level-I- und -II-Studien, in der Frühphase des MP wirksam

gegen Parkinson-Tremor, Rigor und – wahrscheinlich geringer – auch gegen Akinese (Wirksamkeit B).

Anticholinergika sind bei älteren PatientInnen sowie bei Engwinkelglaukom, kognitiver Dysfunktion, Herzrhythmusstörungen, Gefahr intestinaler Obstruktion und höhergradiger Prostatahypertrophie kontraindiziert. Außerhalb dieser Einschränkungen besteht eine akzeptable Verträglichkeit (Sicherheit A), wobei jedoch auf die bekannten Nebenwirkungen fortlaufend Bedacht genommen werden soll. In der klinischen Praxis spielen Anticholinergika nur mehr eine untergeordnete Rolle. PatientInnen mit ausgeprägtem, mit anderen Substanzen schwer behandelbarem Tremor können aber von Anticholinergika profitieren (klinischer Nutzen B).

Amantadin

Wirkmechanismen

Die klinische Wirkung ist schon lange bekannt. Amantadin bewirkt eine amphetaminartige Freisetzung von in präsynaptischen Vesikeln gespeicherten Katecholaminen, v. a. Dopamin, in hohen Dosen wahrscheinlich auch eine Katecholamin-Wiederaufnahmehemmung, weiters eine Modifikation der Affinität von Dopaminrezeptoren und eine Blockade von NMDA-Rezeptoren.

Pharmakokinetik

Amantadinhydrochlorid ist in Österreich nicht erhältlich. Amantadinsulfat, das eine langsamere Pharmakokinetik und etwas geringere Bioverfügbarkeit als Amantadinhydrochlorid aufweist, wird bei oraler Gabe nach 5 Stunden vollständig aufgenommen. Die $T_{1/2}$ beträgt etwa 12 bis 13 Stunden, die klinische Wirkung hält über 10 Stunden an. Mehr als 90 % werden unmetabolisiert über die Nieren ausgeschieden. Amantadinsulfat steht auch in parenteraler Verabreichungsform (i. v.) zur Verfügung. Übliche Tagesgesamt Dosen betragen 200–300 mg/d in 2 bis

3 Einzeldosen. Selten, und dies meist nicht in der Frühphase, können auch Dosen bis zu 600 mg täglich sinnvoll sein.

Evidenz aus klinischen Studien (Level-I- und -II-Studien, Mono- oder Kombinationstherapie)

Vier Level-I-Studien (randomisiert, kontrolliert, doppelblind) mit Amantadin als Monotherapie mit Crossover-Design in Kollektiven bis zu 27 PatientInnen mit Behandlungsperioden von 2 Wochen bis 5 Monaten zeigten geringe bis mäßige Effekte (Dosierungen zwischen 200 und 350 mg täglich) auf motorische Parkinson-Symptome. In Kombination mit Anticholinergika (zumindest fünf doppelblinde, placebokontrollierte Level-I-Studien) in Kollektiven von 20 bis 149 PatientInnen zeigten sich Verbesserungen motorischer Funktionen (Akinese, Rigor, Tremor), in motorischen Leistungstests, Alltagsaktivitäten und der globalen Einschätzung des Zustandes durch UntersucherIn und PatientInnen (Appleton 1970, Jorgensen 1971, Barbeau 1971, Walker 1972, Forssman 1972, Bauer 1974). Kombiniert mit Levodopa (zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Cross-over-Studien mit 21 bzw. 42 Personen über 4 bzw. 9 Wochen (Fehling 1973, Savery 1977) resultierten Verbesserungen motorischer Funktionen, v. a. der Akinese, von Alltagsfunktionen und in globaler Hinsicht (UntersucherIn), vor allem bei niedrig dosiert mit Levodopa behandelten Personen.

Verträglichkeit

Amantadin wird im Regelfall gut vertragen. Selten werden Verdauungsprobleme, Hyperhidrose, Xerostomie, Benommenheit, orthostatische Hypotonie, Angst, Schlafstörungen, Denkstörungen, Albträume oder Irritiertheit berichtet, weiters Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen, Ataxie, Dyskinesien, Beinödeme und Livedo reticularis.

Eine in der klinischen Praxis wichtige Nebenwirkung wird vor allem, aber nicht ausschließlich, bei älteren oder kognitiv beeinträchtigten Personen beobachtet: Hier können akute Verwirrheitszustände und Halluzinationen auftreten. Dieser Aspekt ist auch zu bedenken, wenn Amantadin, als einzige i. v. zur Verfügung stehende Substanz, perioperativ angewendet werden soll. Dies ist bei älteren Personen nur mit großer Vorsicht zu empfehlen und bei kognitiv eingeschränkten

Personen kontraindiziert. Bei Niereninsuffizienz kann es zu Überdosierungen kommen. Besondere Vorsicht ist zudem geboten bei Herzrhythmus- und Herzreizeleitungsstörungen, Bradykardie, Verlängerung der QT-Zeit und in Kombination mit Substanzen, die die QT-Zeit verlängern, sowie bei Prostatahyperplasie.

Die letzte Dosis sollte im Regelfall nicht nach dem mittleren Nachmittag eingenommen werden, um Schlafstörungen zu vermeiden.

Evidenzbasierte Schlussfolgerungen

Amantadin ist sowohl als Monosubstanz als auch in Kombination mit Dopaminagonisten, Levodopa oder auch Anticholinergika bei frühem MP gegen motorische Parkinson-Symptome wirksam, wie Level-I- und -II-Studien gezeigt haben, darunter aber keine qualitativ hochwertigen, randomisierten Studien (Wirksamkeit B). Amantadin ist generell gut verträglich, kann aber vor allem bei älteren PatientInnen und bei Personen mit kognitiver Dysfunktion Verwirrtheit und Halluzinose auslösen. Ein spezielles Sicherheitsmonitoring ist nicht erforderlich (Sicherheit A). Amantadin ist in der klinischen Praxis eine mögliche (Mono-)Therapieoption für die Frühphase der Parkinson-Krankheit (klinischer Nutzen B).

Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer)

In Österreich sind zwei selektive Hemmstoffe der MAO vom B-Typ zugelassen: Selegilin und Rasagilin. Selegilin (= L-Deprenyl) steht in Tablettenform mit 5 mg Einzeldosen zur Verfügung. Rasagilin ist in Tabletten zu 1 mg auf dem Markt.

Wirkmechanismus

Durch Hemmung des Enzyms MAO-B, welches die oxidative Desaminierung von Dopamin bewirkt, wird die zentrale Verfügbarkeit von Levodopa gesteigert. Selegilin und Rasagilin sind irreversible Hemmer der MAO-B durch Interaktion mit der Flavin-Adenin-Dinukleotid-Bindungsstelle dieses Moleküls.

Zusätzlich besitzen sowohl Selegilin als auch Rasagilin von der MAO-B-Hemmung unabhängige pharmakologische Eigenschaften, welche zur klinischen Prüfung möglicher krankheitsmodifizierender („neuroprotektiver“) Effekte dieser Substanzen geführt haben. Für beide Substanzen

wurden in In-vitro- und auch In-vivo-Experimenten antiapoptotische Effekte mit verbessertem Überleben dopaminerger Zellen nachgewiesen (Olanow 2006). Zytoprotektive Effekte von Selegilin scheinen primär auf den Hauptmetaboliten Desmethylselegilin zurückzugehen, während sowohl für Rasagilin wie auch für seinen Hauptmetaboliten Aminoindan experimentell neuroprotektive Effekte gezeigt wurden. Beide Moleküle enthalten eine Propargylamin-Struktur, welche mit den antiapoptotischen Effekten in Zusammenhang gebracht wird.

Pharmakokinetik

Die T_{max} werden innerhalb einer Stunde nach Einnahme sowohl von Selegilin wie Rasagilin erreicht. Die $T_{1/2}$ beträgt 1,5 (Selegilin) bis 2 Stunden (Rasagilin). Diese pharmakokinetischen Eigenschaften sind für den Wirkmechanismus von untergeordneter Bedeutung, da beide Stoffe eine irreversible MAO-B-Hemmung bewirken und das Abklingen der Wirkung nicht von der $T_{1/2}$, sondern von der Resynthese des Enzyms abhängt. Für Selegilin erfolgt die Erholung der Enzymaktivität nach Absetzen mit einer Halbwertszeit von ca. 40 Tagen. Selegilin wird peripher zum Teil zu Amphetamin und Metamphetamin metabolisiert, der Hauptmetabolit von Rasagilin ist L-Aminoindan.

In therapeutischen Dosen sind weder Selegilin noch Rasagilin mit tyramininduzierten hypertensiven Effekten („Cheese-Effekt“) assoziiert, sodass keine Restriktionen für die Zufuhr tyraminhaltiger Nahrungsmittel bestehen.

Die therapeutischen Dosen von Selegilin betragen 5–10 mg pro Tag, für Rasagilin 1 mg pro Tag. Die Lyotablette ist in Österreich nicht mehr erhältlich.

Evidenz aus klinischen Studien

Selegilin: Insgesamt liegen fünf randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Therapiestudien mit Selegilin in der Frühphase des MP vor (Level I; Tetrad and Langston 1989, Parkinson Study Group 1989, Myllylä 1992, Olanow 1995, Pålhagen 1998). Die eingeschlossenen PatientInnenzahlen lagen zwischen 52 und 800, die Studiendauer lag zwischen 12 und 36 Monaten. Alle Studien waren als „Neuroprotektionsstudien“ angelegt. In vier Studien war der primäre Endpunkt die Zeit bis zur Levodopapflichtigkeit, während eine Studie mit einem Wash-out-Design

Unterschiede in der Verschlechterung des Unified Parkinson's Disease Rating Scale Scores (UPDRS-Score) nach 2-monatigem Wash-out zwischen Selegilin und placebobehandelten PatientInnen untersuchte. In der größten dieser Studien (DATATOP, Parkinson Study Group 1989) konnte für Selegilin im Vergleich zu Placebo eine Verzögerung des Zeitpunktes bis zur klinischen Notwendigkeit einer Levodopatherapie gezeigt werden, ähnlich auch für drei weitere kleinere Studien mit dem gleichen Endpunkt. Konsistente Ergebnisse fanden sich auch in der Wash-out-Phase (Olanow 1995), wo sich nach 12-monatiger Behandlung und anschließender 2-monatiger Therapiepause ein signifikanter Unterschied im Abfall des UPDRS-Scores zugunsten von Selegilin ergab (-5,8 Punkte für den Placeboarm versus -0,4 Punkte für den Selegilinarm).

Aufgrund des symptomatischen Effektes von Selegilin können alle diese Beobachtungen aber nicht als Beweis für eine progressionsmindernde Wirkung gelten.

Sechs placebokontrollierte, randomisierte Studien mit Selegilin liefern überdies Daten zur symptomatischen Wirksamkeit auf die Kardinalsymptome des MP. Die eingeschlossenen PatientInnenzahlen lagen zwischen 20 und 800, die Studiendauer zwischen 3 und 12 Monaten. In fünf von sechs Studien wurde die Veränderung des UPDRS-Scores als primärer Endpunkt gewertet und es zeigte sich mit Ausnahme einer kleinen Studie ein signifikant größerer Effekt auf die motorischen Scores als für Placebo. In der DATATOP-Studie mit 800 PatientInnen betrug der Unterschied zugunsten von Selegilin nach 3 Monaten 1,7 Punkte im motorischen Teil der UPDRS (Parkinson Study Group 1989, Teräväinen 1990, Myllylä 1992, Allain 1993, Mally 1995, Pålhagen 1998).

Rasagilin: Für Rasagilin liegen zwei große, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studien bei neu diagnostizierten Parkinson-PatientInnen in frühen Krankheitsstadien vor (Level I): die TEMPO-Studie (Parkinson Study Group 2002a), mit 404 PatientInnen und Randomisierung zu Placebo, Rasagilin 1 mg und Rasagilin 2 mg und primärem Endpunkt Unterschied im UPDRS-Gesamtscore (Teil I-III) sowie die ADAGIO-Studie (Olanow 2009) mit 1.176 PatientInnen, Randomisierung zu Placebo, Rasagilin (1 mg oder 2 mg) und Endpunkt Veränderung des UPDRS-

Gesamtscores (Teil I-III) nach 9-monatiger Behandlung. Beide Studien zeigten übereinstimmend nach 6- bzw. 9-monatiger doppelblinder, placebokontrollierter Therapie einen signifikanten symptomatischen Effekt von Rasagilin gemessen anhand der UPDRS-Gesamtscores. Die Effektgröße betrug in beiden Studien ca. 3 Punkte im Vergleich zu Placebo.

Die TEMPO-Studie beinhaltete eine zweite Phase mit einem Delayed-Start-Design (Parkinson Study Group 2004a), wobei alle PatientInnen unter Beibehaltung der verblindeten Therapie für weitere 6 Monate mit 1 mg Rasagilin weiterbehandelt wurden. Hierbei wurde bei PatientInnen, welche in der ersten 6-monatigen Doppelblindphase den aktiven Wirkstoff erhalten hatten, ein signifikant besseres UPDRS-Ergebnis nach 12 Monaten gefunden als bei jenen, welche in der Doppelblindphase der ersten Monate mit Placebo behandelt wurden. Dieser Unterschied lässt sich durch die symptomatische Wirkung von Rasagilin allein nicht erklären und wird als Hinweis auf mögliche krankheitsmodifizierende (progressionsmindernde) Effekte gedeutet. Außerdem wurden unter der Behandlung mit Rasagilin (1 mg und 2 mg täglich) Verbesserungen der Lebensqualität, erhoben mit dem Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire (-2,91 und -2,74 Einheiten gegenüber Placebo), festgestellt (Biglan 2006) und in einer weiteren placebokontrollierten, randomisierten Doppelblind-Level-I-Studie Verbesserungen unter Rasagilin 1 mg nach 12 Wochen Behandlungsdauer im umgekehrten Nachsprechen von Zahlen und in der verbalen Flüssigkeit nachgewiesen (Hanagasi 2011). In der TEMPO-Studie wurden keine signifikanten Veränderungen im UPDRS-I-Score gefunden (Elmer 2006), während sich in der ADAGIO-Studie eine Verbesserung in der 1-mg-Gruppe und in beiden Dosierungsgruppen Verbesserungen des UPDRS-Alltagsaktivitätsscores zeigten (Rascol 2011).

Mit der TEMPO-Studie vergleichbare Effekte auf den UPDRS-Gesamtscore wurden bei einer wesentlich größeren PatientInnenzahl mit rigorosen statistischen Methoden auch in der ADAGIO-Studie (Olanow 2009) nachgewiesen, bei der die doppelblinde, placebokontrollierte Phase 9 Monate und die anschließende aktive Phase ebenfalls 9 Monate betrug. Für die 1-mg-Dosis zeigte auch diese Studie nach 18 Monaten eine Differenz zugunsten früher Rasagilinbehandlung, gemessen am UPDRS-Gesamtscore (absoluter Scoreun-

terschied zugunsten des frühen Behandlungsbeginns: 1,7 Punkte). Zusätzlich wurde ein flacheres Ansteigen der UPDRS-Scores unter Rasagilin in der placebokontrollierten ersten Studienperiode im Vergleich zu Placebo beobachtet. Im Unterschied dazu war mit der 2-mg-Dosierung keine UPDRS-Differenz zwischen früh und verzögert behandelten PatientInnen nach 72 Wochen nachweisbar. Die Notwendigkeit einer kombinierten Therapie war in den beiden Rasagilinbehandlungsgruppen im Vergleich zu Placebo signifikant verzögert (Rascol 2011).

Verträglichkeit

In den zugelassenen therapeutischen Dosen sind beide MAO-B-Hemmer frei von klinisch relevanten hypertensiven Effekten („Cheese-Effekt“) unter nahrungsbedingter Tyraminbelastung. Dopaminerge Nebenwirkungen wie Übelkeit, arterielle Hypotonie, Müdigkeit oder Halluzinose wurden insbesondere in Studien mit Rasagilin nicht häufiger beobachtet als unter Placebo. Selegilin kann, wahrscheinlich durch Amphetamin- bzw. Metamphetaminmetaboliten, zu Schlafstörungen führen. Berichte über erhöhte Mortalität unter Kombinationsbehandlung aus Selegilin mit Levodopa haben sich nicht bestätigen lassen und waren wahrscheinlich statistisches Artefakt einer einzigen Studie (Lees 1995).

Evidenzbasierte Schlussfolgerungen

Sowohl Selegilin als auch Rasagilin sind, in Level-I-Studien nachgewiesen, gegen die motorischen Kardinalsymptome des frühen MP symptomatisch wirksam, wobei die UPDRS-Effektgrößen geringer sind als jene aus placebokontrollierten randomisierten Studien mit Dopaminagonisten oder Levodopa (Wirksamkeit A). Selegilin und Rasagilin sind gut verträglich und eine Therapie erfordert keine speziellen Überwachungsmaßnahmen (Sicherheit A). Auf die seltene Möglichkeit der Induktion eines Serotoninsyndroms bei Koadministration von MAO-B-Hemmern mit serotoninerger Antidepressiva und anderen Substanzen (wie Morphinen, Johanniskraut) ist zu achten. Sowohl Rasagilin als auch Selegilin sind als symptomatische Monotherapie in der Frühphase des MP klinisch nützlich (klinischer Nutzen A).

Aufgrund der symptomatischen Effekte von Selegilin lassen die vorliegenden Studien keine Rückschlüsse auf eine mögliche krankheitsmodi-

fizierende (neuroprotektive) Wirkung zu (Evidenzniveau U). Zwei Delayed-Start-Studien mit Rasagilin ergeben Hinweise auf eine progressionsmindernde Wirkung in der frühen Monotherapie. Die inkonsistenten Ergebnisse im 2-mg-Arm dieser Studien lassen aber eine definitive Schlussfolgerung nicht zu (Evidenzniveau U).

Levodopa

Wirkmechanismen

Levodopa ist die Vorstufe des natürlich vorkommenden Neurotransmitters Dopamin. Bei MP kommt es durch die progrediente nigrostriatale Degeneration zu einem Dopaminmangel im Striatum, der zu den typischen motorischen Symptomen führt. Die Substitution des Dopaminmangels durch die Dopamin-Vorstufe Levodopa führt zu einer wesentlichen Verbesserung motorischer Parkinson-Symptome.

Pharmakokinetik

Oral verabreichtes Levodopa wird im proximalen Dünndarm über einen aktiven Mechanismus (langkettiger neutraler Aminosäure-LNAA-Transporter) aufgenommen. Über einen aktiven Transportmechanismus erfolgt auch die Passage durch die Blut-Hirn-Schranke. Durch die ubiquitären Enzyme Langkettig-aromatische-Aminosäure-Decarboxylase (LAAA-Decarboxylase) und COMT sowie Autooxidation wird Levodopa außerhalb des Gehirns zum Großteil in inaktive Metaboliten umgewandelt. Daher wird Levodopa mit einem die Blut-Hirn-Schranke nicht passierenden Dopa-Decarboxylasehemmer (Benserazid oder Carbidopa) fix kombiniert. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (bei Wearing-off) wird durch die Kombination mit einem COMT-Hemmer (Entacapon, Tolcapon) die Bioverfügbarkeit weiter verbessert. Eine verlangsamte Magenentleerung kann den Levodopawirkungseintritt verzögern, wie auch Nahrungsmittelleiweiß (davon langkettige, neutrale Aminosäuren) den Levodopaport an der Dünndarmschleimhaut und an der Blut-Hirn-Schranke hemmen und damit die Wirkung signifikant reduzieren kann. Im Gehirn wird Levodopa durch die Dopa-Decarboxylase in Dopamin umgewandelt, welches in Vesikeln gespeichert und in den synaptischen Spalt entleert wird und v. a. an postsynaptischen Dopamin-1- und -2-Rezeptoren seine Wirkung entfaltet. Ein Teil des Dopamins wird durch den

präsynaptisch lokalisierten Dopamintransporter aus dem synaptischen Spalt wieder aufgenommen und das in den Spalt freigesetzte Dopamin durch Autooxidation, MAO-B und COMT abgebaut. Eine Behandlung mit zentral wirksamen MAO-B-Hemmern (Selegilin, Rasagilin) reduziert den Abbau von Dopamin und verstärkt daher die Dopaminverfügbarkeit.

Bei oraler Verabreichung eines Levodopapräparates konventioneller Galenik in Kombination mit Carbidopa oder Benserazid beträgt die T_{max} 15–45 Min., die $T_{1/2}$ 1–2 Stunden. Bei Behandlung mit dem löslichen Levodopapräparat (Levodopa + Benserazid) wird die T_{max} rascher erreicht. Levodopapräparate mit retardierter Galenik weisen eine T_{max} von 45–90 Min. und eine $T_{1/2}$ von 3 bis 4 Stunden bei einer um etwa 30 % vergleichsweise geringeren Bioverfügbarkeit auf. Übliche Tagesgesamtdosen reichen von 150 bis 1.000 mg (in Einzelfällen bei fortgeschrittener Erkrankung auch darüber) in 3–6 (selten auch mehr) Einzeldosen.

Evidenz aus klinischen Studien

Insgesamt liegen 7 randomisierte Level-I-Studien zur Wirksamkeit von Levodopa als initiale Monotherapie in der Frühphase der Parkinson-Krankheit vor. Zwei davon waren primär auf die Untersuchung von Effekten von Levodopa auf die Krankheitsprogression angelegt (eine placebokontrolliert, eine als Komparatorstudie mit dem Dopaminagonisten Ropinirol). Fünf aktive Komparatorstudien haben die Wirksamkeit auf die motorischen Kardinalsymptome anhand der UPDRS im Vergleich zu verschiedenen Dopaminagonisten als frühe Monotherapie untersucht. Zusätzlich liegen zwei Level-I-Studien vor, welche unterschiedliche Formulationen von Levodopa hinsichtlich des Risikos der Entwicklung motorischer Komplikationen als primären Endpunkt untersuchten.

Placebokontrollierte Level-I-Studien: Obwohl Levodopa seit mehr als 40 Jahren als Mittel erster Wahl im klinischen Einsatz ist, wurde erst vor relativ kurzer Zeit die bislang einzige methodisch hochwertige, randomisierte, placebokontrollierte Studie (Level I) zur Wirksamkeit auf die motorischen Symptome des MP veröffentlicht. Primäres Ziel der ELLDOPA-Studie (Parkinson Study Group 2004b) war die Überprüfung möglicher Effekte von Levodopa auf die Progression

der motorischen Symptome, gemessen anhand der UPDRS im Vergleich zu Placebo. Insgesamt wurden 361 PatientInnen im Frühstadium der Erkrankung eingeschlossen, die über 40 Wochen je Behandlungsarm unterschiedliche Levodopa-Carbidopa-Dosierungen (150/37,5 mg, 300/75 mg, 600/150 mg pro Tag) oder Placebo erhielten. An die Behandlungsphase wurde eine 14-tägige Wash-out-Phase angeschlossen. In allen Levodopatherapiearmen fand sich in den UPDRS-Gesamtscores und in den Scores für motorische Funktionen und Alltagsaktivitäten ein signifikanter, dosisabhängiger Vorteil gegenüber Placebo. Das Ausmaß der Verbesserung im UPDRS-Gesamtscore 2 Wochen nach Absetzen der Therapien betrug im Vergleich zu Placebo im 150-mg- und 300-mg-Arm je 5,9 Punkte und im 600-mg-Arm 9,2 Punkte (6,6 Punkte für den motorischen Subscore) als Ausdruck eines länger andauernden Therapieeffektes von Levodopa („long-duration response“).

Randomisierte Vergleichsstudien verschiedener Levodopapräparationen:

Insgesamt drei randomisierte, doppelblinde Studien haben verschiedene Levodopapräparationen bei PatientInnen im Frühstadium des MP verglichen. Der primäre Endpunkt war jeweils die Rate von motorischen Komplikationen (Fluktuationen bzw. Dyskinesien) oder die Latenz bis zu deren Auftreten. Unter den sekundären Zielkriterien wurde auch die symptomatische Wirkung auf die motorischen Symptome verglichen.

Levodopa in Standardgalenik im Vergleich zu Levodopa in retardierter Form:

Neben der galenischen Standardform wurden Levodopa + Carbidopa (Block 1997, Koller 1999) und Levodopa + Benserazid (Dupont 1996) in retardierter Form (Sinemet retard® bzw. Madopar CR®) mit Standardpräparaten von Levodopa verglichen. Die retardierte Form ist bei PatientInnen mit frühem MP mit Levodopa in Standardgalenik hinsichtlich der Wirksamkeit auf motorische Symptome, Alltagsaktivitäten, Behinderung und Krankheitsstadium bei gleicher (Dupont 1996) oder deutlich höherer Dosierung (Koller 1999) als Standardlevodopa verglichen worden. Ein Vorteil der retardierten Levodopapräparate hinsichtlich Dosierungsfrequenz oder Verzögerung des Auftretens von motorischen Fluktuationen oder Dyskinesien fand sich nicht.

Standardlevodopa im Vergleich zur fixen Kombination mit Entacapon:

Die STRIDE-PD-Studie hat das Langzeitergebnis einer Levodopatherapie (Levodopa/Carbidopa; LC) ohne Entacapon und mit gleichzeitiger COMT-Hemmung mittels Entacapon (LCE) untersucht (Stocchi 2010). Insgesamt wurden 745 PatientInnen randomisiert (373 zu LCE; 372 zu LC; 58 % hatten eine während der Studiendauer konstant zu haltende Vorbehandlung mit Dopaminagonisten) und über 134 Wochen (maximal 208 Wochen) verfolgt. Die beiden Levodopapräparationen wurden als 4 Einzeldosen im 3,5-Stunden-Intervall mit einer initialen Zieldosis von 400 mg Levodopa pro Tag verabreicht. Primäres Zielkriterium war die Zeit bis zum Auftreten von Dyskinesien. Am Studienende betrug die mittlere Levodopadosis 515 mg für LCE und 535 mg für LC. Die Latenz bis zum ersten Auftreten von Dyskinesien war im LCE-Arm signifikant kürzer als im LC-Arm (78 vs 119 Tage), die Dyskinesierate war ebenfalls signifikant erhöht (42 % vs. 30 %). Die symptomatische Wirkung, gemessen anhand der Veränderung des motorischen Scores der UPDRS, war zwischen den Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich, ebenso die Latenz bis zum Auftreten von Wearing-off-Fluktuationen und deren Gesamtrate.

Aktive Komparatorstudien Levodopa versus Dopaminagonisten:

In insgesamt fünf aktiven Komparatorstudien wurde die symptomatische Wirksamkeit von Levodopa als initiale Monotherapie in der Frühphase des MP mit derjenigen verschiedener Dopaminagonisten verglichen.

Levodopa im Vergleich zu Bromocriptin:

In acht Level-I-Studien in Kollektiven von 51–782 PatientInnen in der Frühphase des MP war Levodopa in Standardgalenik (Dosierungen zwischen durchschnittlich 252 und 572 mg/d) mehrheitlich hinsichtlich der Kontrolle motorischer Symptome Bromocriptin (24–52 mg/d) überlegen und vergleichbar zur kombinierten Behandlung von Bromocriptin in Kombination mit Levodopa. Motorische Fluktuationen und Dyskinesien waren unter Bromocriptin seltener (Libman 1987, Ripelle 1987, Herskovits 1988, Cooper 1992, PD Research Group of the United Kingdom 1993, Hely 1994, Montastruc 1994, Olanow 1995).

Levodopa im Vergleich zu Lisurid:

In einer offenen Level-I-Studie bei 90 PatientInnen (Rinne

1989) ergaben eine 3-Monats- und eine 1-Jahres-Auswertung einen Vorteil von Levodopa gemessen am Prozentsatz der PatientInnen mit Besserung in der die Parkinson-Symptome erfassenden Columbia University Rating Scale (Lisurid durchschnittlich 1,9 mg, Levodopa 718 mg/d). Aufgrund unzureichender Wirkung benötigten 83 % der mit Lisurid behandelten PatientInnen zusätzlich Levodopa. Motorische Komplikationen waren unter Levodopamonotherapie häufiger, dopaminerge Nebenwirkungen unter Lisurid.

Levodopa im Vergleich zu Pergolid:

In zwei Level-I-Studien, einer kleinen 6-monatigen, offenen randomisierten (Kulisevsky 1998) und einer randomisierten, doppelblinden 3-Jahres-Studie (Oertel 2006; 294 PatientInnen in der Frühphase, mittlere Dosis Pergolid 3,23 mg, Levodopa 504 mg/Tag), in der zusätzliches Levodopa nicht möglich war, ergab sich ein Vorteil von Levodopa hinsichtlich Alltagsfunktionen, motorischer Symptome, Selbstständigkeit, globalem klinischem Eindruck und Selbstbeurteilung durch die PatientInnen sowie hinsichtlich dopaminerger Nebenwirkungen.

Levodopa im Vergleich zu Pramipexol:

In einer doppelblinden, multizentrischen, randomisierten Level-I-Studie über die Dauer von 4 Jahren mit 301 PatientInnen der frühen Krankheitsphase (Parkinson Study Group 2000, 2004c) wurden – zum Vergleich einer primären Levodopa/Carbidopa- und einer primären Pramipexoltherapie (mit der Möglichkeit einer zusätzlichen offenen Levodopa/Carbidopa-Therapie in beiden Therapiearmen) – als primäre Studienziele die Intervalle bis zum Auftreten motorischer Fluktuationen (Wearing-off, On-off) und Dyskinesien und als sekundäre Ziele die Wirkung auf Alltagsfunktionen und motorische Parkinson-Symptome sowie Lebensqualität untersucht. In Zwischenauswertungen nach knapp 2 und nach 4 Jahren zeigten sich signifikante Vorteile einer primären Levodopatherapie im Vergleich zu einer primären Pramipexol-Behandlung hinsichtlich motorischer Symptomkontrolle und Alltagsaktivitäten (nach 23,5 Monaten Unterschiede im UPDRS III bzw. II von 3,9 bzw. 1,1 Punkten unter Pramipexol 2,8 mg/d plus 264 mg/d offenes Levodopa einerseits und verblindetem Levodopa 406 mg/d plus 252 mg/d offenem Levodopa andererseits; nach 4 Jahren 4,9 und 1,4 Punkte;

Pramipexol 2,78 mg und offenem Levodopa 434 mg/d bzw. 427 mg verblindetem und 274 offenem Levodopa). Die Latenz bis zum Auftreten von Freezing war in der Levodopagruppe länger (Hazard Ratio [HR] 1,7), nach knapp 2 Jahren (nicht mehr nach 4 Jahren) fand sich auch ein Vorteil hinsichtlich Lebensqualität und zu beiden Messzeitpunkten auch hinsichtlich dopaminerger Nebenwirkungen. Umgekehrt war die Latenz bis zum Auftreten von Wearing-off (nach 4 Jahren: HR 0,68) und Dyskinesien (HR 0,37) in der Pramipexolgruppe signifikant länger. On-off-Fluktuationen waren nach 4 Jahren statistisch in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. 72 % der ursprünglich mit Pramipexol und 59 % der ursprünglich mit Levodopa verblindet behandelten PatientInnen benötigten am Ende der Studie zusätzlich offenes Levodopa.

Levodopa im Vergleich zu Ropinirol:

In einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie mit 268 PatientInnen im frühen Krankheitsstadium (Level I) wurden über 5 Jahre eine primäre Levodopa/Benserazid- mit einer primären Ropiniroltherapie verglichen (Rascol 2000), wobei in beiden Armen bei klinischem Bedarf Levodopa zusätzlich offen verabreicht werden konnte. Sekundäre Studienzielparameter waren ein Vergleich hinsichtlich Verbesserung der motorischen Scores und Alltagsaktivitäten (UPDRS), außerdem die Intervalle bis zu behindernden Dyskinesien und Wearing-off sowie Freezing beim Gehen, primärer Zielparameter die Intervalle bis zum Auftreten von Dyskinesien. In der Zwischenauswertung nach 6 Monaten zeigte sich ein stärkerer symptomatischer Effekt von Levodopa auf motorische Parkinson-Symptome und Alltagsfunktionen als von Ropinirol, der auch am Studienende nachweisbar war. Zu diesem Zeitpunkt nahmen 66 % der PatientInnen des Ropinirol- und 36 % des Levodopatherapiearmes zusätzlich offenes Levodopa ein (motorischer Score der UPDRS um 4,48 Punkte, Alltagsaktivitäten um 1,6 Punkte niedriger im Levodopa- als im Ropinirolarm). Am Studienende betrug die durchschnittliche tägliche Ropiniroldosis 16,5 mg (zusammen mit 427 mg offenem Levodopa) und im Levodopatherapiearm 753 mg (inklusive offenem Levodopa). Dyskinesien traten in der Ropinirolgruppe seltener auf (20 versus 45 % der PatientInnen; HR 2,82), davon behindernde Dyskinesien in 8 versus 23 %.

Die Latenz bis zum Auftreten eines Wearing-off-Phänomens war unter Ropinirol länger (199 versus 145 Wochen; berichtet von 23 bzw. 34 % der PatientInnen), bezüglich Freezing des Gehens war das Ergebnis umgekehrt (166 versus 207 Wochen bei 32 bzw. 25 %). Dopaminerge Nebenwirkungen waren signifikant häufiger in der Ropinirolgruppe.

Levodopa im Vergleich zu Cabergolin: In einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie (Level-I) an 413 De-novo-PatientInnen im frühen Krankheitsstadium wurde eine primäre Levodopa/Carbidopa- mit einer primären Cabergolintherapie verglichen (Tagesdosisobergrenze von Cabergolin 4 mg und von verblindetem Levodopa 600 mg/d). In beiden Behandlungsarmen konnte bei klinischem Bedarf zusätzlich offen Levodopa + Carbidopa verabreicht werden (Rinne 1997,1998).

Nach einem Jahr Therapie zeigte sich ein Unterschied in der symptomatischen Wirksamkeit der beiden Substanzen anhand des motorischen UPDRS-Scores (primäres Studienziel): Unter durchschnittlich 468 mg/d verblindetem und 317 mg offenem Levodopa (bei 18 % der Levodopagruppe) fand sich im Vergleich zu durchschnittlich 2,8 mg/d Cabergolin und 305 mg offenem Levodopa (bei 38 % der CabergolinpatientInnen) eine um 2,8 Punkte stärkere Verbesserung des UPDRS-Motor-Scores (ohne statistische Evaluierung). Dieser Vorteil der Levodopatherapie zeigte sich auch in Follow-up-Analysen 3 und 5 Jahre nach Therapiebeginn. In der Cabergolingruppe fand sich auch nach 5 Jahren (Bracco 2004) eine signifikant niedrigere Inzidenz motorischer Fluktuationen und Dyskinesien (22 versus 34 %), während typische dopaminerge Nebenwirkungen in der Cabergolingruppe häufiger als in der Levodopagruppe auftraten.

Da Cabergolin als Ergotderivat ein deutlich erhöhtes Risiko für fibrotische Herzklappenveränderungen aufweist, wird es heute, wenn überhaupt, nur unter regelmäßiger Kontrolle eines Herzultraschalls angewandt.

Levodopa im Vergleich zu Dihydroergocryptin (DHEC; in Österreich nicht erhältlich): In einer kleinen, doppelblinden, randomisierten Crossover-Studie (Level I; Gerlach 1976) mit je 8 Wochen Behandlungsphase zeigte sich eine signifikant höhere motorische Wirksamkeit von

Levodopa im Vergleich zu DHEC. Levodopa führte zu deutlich mehr Dyskinesien, war aber hinsichtlich nichtmotorischer Nebenwirkungen besser verträglich.

Effekte von Levodopa auf die Krankheitsprogression: Die ELLDOPA-Studie (Parkinson Study Group 2004b) war primär zur Untersuchung eines möglichen Effektes einer Levodopamonotheapie beim frühen MP auf die Krankheitsprogression angelegt. Dazu wurden am Studienende nach neunmonatiger Behandlung die Scores der UPDRS nach einer Auswaschphase von 2 Wochen (Woche 42) für die vier Therapiearme (3 Dosen von Levodopa und Placebo) verglichen. Zusätzlich wurde bei einer Subgruppe von PatientInnen (n = 142) ein Vergleich der Dopamintransporterbindung mittels [¹²³I]β-CIT-SPECT zwischen Studienbeginn und nach 40-wöchiger Behandlung durchgeführt. Dabei zeigte sich ein Vorteil für alle 3 Levodopaarme hinsichtlich UPDRS-Scores nach zweiwöchigem Wash-out im Vergleich zu Placebo. Dieser Befund würde für eine mögliche progressionsmindernde Wirkung einer Levodopatherapie sprechen. Jedoch zeigte die Dopamintransporter-SPECT-Begleitstudie eine größere Abnahme der Tracerbindung bei den mit Levodopa behandelten PatientInnen, welche für den 600-mg-Arm gegenüber Placebo signifikant war. Die stärkere Abnahme der Dopamintransporterbindung unter Levodopa könnte durch einen toxischen Effekt von Levodopa bedingt oder durch regulative Veränderungen der Dopamintransporterexpression unter Levodopatherapie erklärbar sein. Aus den widersprüchlichen Ergebnissen der ELLDOPA-Studie lassen sich keine Schlussfolgerungen hinsichtlich positiver oder negativer krankheitsmodifizierender Effekte von Levodopa ableiten. In einer Substudie der CALM-PD-Studie (The Parkinson Study Group 2002b), welche eine initiale Monotheapie mit dem Dopaminagonisten Pramipexol mit einer Levodopatherapie verglich, wurde ebenfalls mittels [¹²³I]β-CIT-SPECT die Progressionsrate der Dopamintransporterbindung über bis zu vier Jahre nach Behandlungsbeginn untersucht. 40 zu einer primären Levodopa- und 42 zu einer primären Pramipexoltherapie randomisierte PatientInnen wurden 22, 34 und 46 Monate nach Therapiebeginn einer SPECT-Untersuchung mit dem präsynaptischen Dopamintransportermarker [¹²³I]β-CIT unterzogen. Dabei zeigte sich eine

signifikant langsamere Abnahme der Tracerbindung in Striatum, N. caudatus und Putamen in der Pramipexol- im Vergleich zur Levodopagruppe (im Striatum 7,1 vs. 13,5 % nach 22, 10,9 versus 19,6 % nach 34, 16 versus 25,5 % nach 46 Monaten). Das Ergebnis der SPECT-Studie lässt sich einerseits als Vorteil einer Pramipexol gegenüber einer Levodopabehandlung hinsichtlich der Progression des Unterganges des nigrostriatalen dopaminergen Systems interpretieren, was jedoch bis dato klinisch nicht bestätigt werden konnte. Andererseits besteht die Möglichkeit, dass Levodopa und Pramipexol die Verfügbarkeit des Dopamintransporters durch regulative Veränderungen unterschiedlich beeinflussen.

In einer randomisierten, doppelblinden Vergleichsstudie (Level I) wurde mit Hilfe von ¹⁸F-Dopa-PET untersucht, ob eine Monotheapie mit Ropinirol oder Levodopa bei PatientInnen mit unbehandeltem MP einen unterschiedlichen Einfluss auf die putaminale Tracerbindung (als Maß der präsynaptischen terminalen Dysfunktion) hat. 162 der Patienten aus der Therapiestudie Ropinirol versus Levodopa wurden eingeschlossen. Es fand sich nach 2 Jahren Behandlung eine signifikant geringere Abnahme der ¹⁸F-Dopa-Speicherung im Putamen der Ropinirol- im Vergleich zur Levodopagruppe (-13,4 versus -20,3 %; Whone 2003).

Das Ergebnis könnte im Sinne eines progressionsverzögernden Effektes von Ropinirol im Vergleich zu Levodopa interpretiert werden. Bei Fehlen einer Placebokontrolle ist aber auch ein unterschiedlich starker positiver oder negativer Effekt beider Substanzen auf die natürliche Progression als Erklärung für die beobachteten Unterschiede möglich. Ebenfalls nicht auszuschließen sind unterschiedliche regulatorische Effekte von Levodopa und Ropinirol auf die Aktivität der Dopa-Decarboxylase.

Verträglichkeit

Levodopa kann rasch aufdosiert werden und wird in der Regel gut vertragen. Akute nichtmotorische Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, orthostatische Hypotension, bei älteren und dementen PatientInnen auch Verwirrtheit und Halluzinationen, wobei das Nebenwirkungsrisiko deutlich geringer ist als unter Dopaminagonisten. Die Levodopadauertherapie ist dem Risiko einer Entwicklung motori-

scher Komplikationen (Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien) vergesellschaftet. Wichtigste Risikofaktoren sind Therapiedauer, Dosis und Alter der PatientInnen (größtes Risiko bei PatientInnen im Alter unter etwa 60 Jahren) sowie die individuelle Krankheitsprogression. Auch das Körpergewicht schient nach jüngeren Daten eine Rolle zu spielen; niedrigeres Gewicht ist mit etwas erhöhtem Risiko verbunden. Es kann unter Levodopa vor allem bei jüngeren PatientInnen zu einem dopaminergen Dysregulationssyndrom kommen (suchtartige Levodopamehreinnahme mit Verhaltensstörungen).

Evidenzbasierte Schlussfolgerungen

Levodopa ist in der Behandlung der motorischen Kardinalsymptome, wie auf Level-I-Niveau gezeigt wurde, wirksam (Evidenzniveau A). Die Effektstärke ist größer als jene der oral verabreichbaren Dopaminagonisten (A). Es gibt keine Evidenz für Unterschiede der Wirkgrößen der verschiedenen galenischen Formen. Die kombinierte Gabe von Levodopa mit dem COMT-Hemmer Entacapon in der Frühphase des MP führt nicht zu einer Reduktion des Dyskinesierisikos von Levodopa (A). Weiters besteht keine Evidenz für eine negative Auswirkung von Levodopa auf die klinische Progression des MP (A). Es besteht ein akzeptables Sicherheitsrisiko ohne Erfordernis eines speziellen Monitorings (A) und Levodopa bringt einen eindeutigen therapeutischen Nutzen (A).

Dopaminagonisten (DA)

DA sind Derivate des Mutterkornalkaloids (Ergot-Derivate; Bromocriptin, Cabergolin, Dihydroergocriptin [DHEC], Lisurid, Pergolid) oder synthetische Substanzen (nichtergoline Dopaminagonisten; Apomorphin, Piribedil, Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin), die direkt (ohne vorangehenden Metabolismus) an Dopaminrezeptoren, vor allem der Dopamin-D2-Rezeptorfamilie wirken. Orale DA haben im Vergleich zu Levodopa konventioneller Galenik einen langsameren Wirkungseintritt, eine längere Wirkung und ihre Resorption ist in geringerem Maß abhängig von der Ernährung (keine kompetitive Resorption; siehe Levodopa). Wegen des Nachweises kumulativ dosisabhängiger, nach Therapieabbruch im Wesentlichen nicht reversibler Herzkklappenfibrosen durch die Ergot-DA Cabergolin und Pergolid, wahrscheinlich vermittelt über den 5-HT2B-Rezeptor-agonisti-

schen Effekt dieser Substanzen und aufgrund der damit verbundenen Notwendigkeit eines kardiologischen inklusive echokardiographischen Monitorings, sind ergoline DA durch die nichtergolinen Substanzen Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin weitgehend ersetzt worden (Antonini 2009). Klinische Studien zur Frage einer allfälligen Krankheitsprogressionshemmung durch Dopaminagonisten wurden im Vergleich zu Levodopa durchgeführt. Es sei daher auf das Levodopakapitel verwiesen.

Bromocriptin

Wirkmechanismen: Bromocriptin, ein Mutterkornderivat, ist der älteste DA in der Behandlung des MP. Es ist ein Dopamin-D2-Agonist und ein partieller D1-Rezeptor-Antagonist, ein 5-HT2A- und 5-HT2C-Rezeptor-Agonist und 5-HT2B-Rezeptor-Antagonist.

Pharmakokinetik: Bromocriptin wird inkomplett resorbiert (etwa 28 %) und unterliegt einem starken First-Pass-Effekt (Metabolismus über das CYP450-System), sodass die Bioverfügbarkeit unter 10 % liegt. T_{max} tritt 70–100 Minuten nach oraler Einnahme ein. Bromocriptin hat eine $T_{1/2}$ von 6–8 Stunden.

Übliche Tagesgesamt Dosen sind 15–30 mg in 3 Einzeldosen.

Evidenz aus klinischen Studien (Level-I-Studien) als Monotherapie: In Level-I-Studien zeigte Bromocriptin im Vergleich zu Placebo (Staal-Schreinemachers 1986) symptomatische Wirksamkeit. In einer randomisierten, doppelblinden 8-wöchigen Vergleichsstudie mit Pergolid zeigten beide Substanzen bei neu diagnostizierten PatientInnen (n = 49) anhand einer der UPDRS ähnlichen Skala und in einer globalen Evaluierung vergleichbare Verbesserungen bei ähnlichen Nebenwirkungsraten.

In einer Vergleichsstudie mit Ropinirol (Korczy 1998, 1999) fand sich nach 6 Monaten im primären Zielparame ter (prozentuelle Verbesserung im UPDRS-Motor-Score) ein Vorteil von Ropinirol (35 versus 27 %), ebenso im Responderanteil, definiert als mindestens 30%ige Reduktion im UPDRS Motor Score (58 versus 43 %). Ebenso zeigte sich Ropinirol überlegen im Outcome-Parame ter „1 oder 2 Punkte Verbesserung in der globalen Einschätzung“ sowie im PatientInnenanteil mit erforderlicher zusätzlicher Levodopa-

therapie (7 versus 11 %). Die durchschnittliche Tagesdosis betrug in der Ropinirolgruppe 8,3 mg/d, in der Bromocriptingruppe 16,8 mg/d. Nach 3 Jahren fanden sich vergleichbare Resultate (Ropinirol 12 mg/d, Bromocriptin 24 mg/d), wie etwa beim Anteil an Respondern (31 versus 22 %). Weiters zeigten sich Vorteile von Ropinirol im UPDRS-Alltagsaktivitätsscore (Differenz 2,45). Es benötigte jedoch ein vergleichbarer Anteil (zwei Drittel) der PatientInnen beider Gruppen nach 3 Jahren zusätzlich Levodopa.

Bromocriptin in langsamer Aufdosierung und niedriger Dosis im Vergleich zu rascher Aufdosierung und hoher Dosis (randomisiert, doppelblind, Level I; UK Bromocriptine Research Group 1989) führte in beiden Behandlungsarmen zu vergleichbaren Anteilen an PatientInnen, die nach 26 Wochen das Zielkriterium (mindestens 33%ige Verbesserung in einem Score aus Webster Rating Scale und Selbstbeurteilung der Alltagsaktivitäten) erreichten, die „Low and slow“-Gruppe (22,8 mg) nach 22,8 Wochen, die „Fast and high“-Gruppe (55,4 mg) nach 14,4 Wochen. Zu Studienabbruch führende dopaminerge Nebenwirkungen waren jedoch bei langsamem Aufdosieren seltener (20 versus 36 %).

Evidenz aus klinischen Studien (Level-I-Studien) als Kombinationstherapie: In fünf Level-I-Studien über 8 Monate bis 10 Jahre wurde Bromocriptin in Kombination mit Levodopa mit Levodopamonotherapie (Herskovits 1988, Przuntek 1996), Bromocriptinmonotherapie (Herskovits 1988, Nakanishi 1992, Hely 1994) sowie hinsichtlich eines levodopaeinsparenden Effektes (Herskovits 1988, Nakanishi 1992, Przuntek 1996, Giménez-Roldán 1997) untersucht. Eingeschlossen waren zwischen 86 und 702 De-novo-PatientInnen (Herskovits 1988, Nakanishi 1992, Hely 1994, Przuntek 1996) sowie 50–674 weniger als 6 Monate mit Levodopa vorbehandelte PatientInnen (Przuntek 1996, Giménez-Roldán 1997). Bei durchschnittlichen Tagesdosen von 7,5–32 mg fand sich in der Mehrzahl eine geringere Wirkung von Bromocriptin auf die Motorik als von Levodopa (308–600 mg/d) sowie bei initialer Bromocriptinmonotherapie ein zunehmender Bedarf an Levodopa (Hely 1994) und bei Kombination von Levodopa mit Bromocriptin ein potenzieller levodopaeinsparender Effekt (Herskovits 1988, Przuntek 1996, Giménez-Roldán 1997). Motorische Komplikationen waren unter Bromo-

riptin/Levodopa-Therapie seltener als unter Levodopamonothe­rapie (Nakanishi 1992, Przuntek 1996) und die sekundäre Levodopatherapie hatte einen Vorteil hinsichtlich Inzidenz von Dyskinesien im Vergleich zu einer Levodopamonothe­rapie (Hely 1994).

Verträglichkeit: Unter Bromocriptin werden typische dopaminerge Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Tagesmüdigkeit, Schlafstö­rungen, orthostatische Hypotonie, Impulskontrollstörungen, Ödeme und Halluzinationen beobachtet. Da Bromocriptin als Ergotderivat zu pleuropulmonalen, retroperitonealen und perikardialen Fibrosen führen kann, ist dieses Präpa­rat mit großer Vorsicht zu verwenden. Regelmäßige Untersuchungen sind angezeigt und potenzielle pleuropulmonale Fibrosen im Auge zu behalten.

Evidenzbasierte Schlussfolgerungen: Bromocriptin erweist sich auf Level-I-Niveau als klinisch wirksam in der Behandlung motorischer Parkinson-Symptome (Wirksamkeit B). Es besteht ein erhöhtes Risiko für pleuropulmonale, perikardiale und retroperitoneale Fibrosen, weshalb regelmäßiges Monitoring einer Parkinson-Therapie mit Bromocriptin erforderlich ist, das Risiko für Herzklappenfibrosen ist fraglich (Sicherheit B). Der klinische Nutzen von Bromocriptin wird durch diese Sicherheitsaspekte eingeschränkt (Nutzen B).

Cabergolin

Wirkmechanismen: Cabergolin ist ein oraler Ergotdopaminagonist, mit überwiegend Dopamin-D2-, Alpha-2- und 5-HT2A-, -B-, und -C-Rezeptor-agonistischer Wirkung.

Pharmakokinetik: Die Bioverfügbarkeit ist variabel angegeben, der Metabolismus findet vorwiegend über die Leber (CYP450) statt. T_{max} beträgt etwa 2,5 Stunden, $T_{1/2}$ 65 Stunden. Es reicht daher im Regelfall eine einzige Dosis pro Tag für einen gleichmäßigen Plasmaspiegel. Übliche Tagesgesamtdosen betragen 2–6 mg, verabreicht in einer bis maximal 2 Einzeldosen. Zuletzt wurde die maximale Tagesdosis mit 3 mg limitiert (siehe Verträglichkeit).

Evidenz aus klinischen Studien (Level I): Cabergolin hat eine deutliche Wirkung auf motorische

Parkinson-Symptome. Es liegt keine placebokontrollierte Studie mit PatientInnen in der Frühphase der Erkrankung vor (hinsichtlich Vergleichsstudien mit Levodopa siehe Kapitel Levodopa).

Verträglichkeit: Es kann zu den bekannten dopaminergen nichtmotorischen Nebenwirkungen kommen, die wegen der langen Halbwertszeit vergleichsweise länger anhalten können. Hervorzuheben ist das im Vergleich zu nichtergolinen Dopaminagonisten deutlich erhöhte Risiko von Herzklappenfibrosen, sodass Cabergolin nicht als Dopaminagonist erster Wahl gilt. Im Fall einer Therapie sind engmaschige kardiologische und Herzschokontrollen erforderlich.

Evidenzbasierte Schlussfolgerungen: Cabergolin ist wirksam als Monotherapie in der Frühphase des MP, wobei die Effektstärke geringer ist als die von Levodopa (Wirksamkeit B). Wie bei Bromocriptin besteht ein erhöhtes Risiko von Herzklappenfibrosen mit der Erfordernis eines kardiologischen Monitorings (Sicherheit B). Letzteres schränkt den klinischen Nutzen von Cabergolin ein (Nutzen B).

Dihydroergocryptin (DHEC)* in Österreich nicht erhältlich

Wirkmechanismen: DHEC ist ein Mutterkornalkaloidderivat mit einer vorwiegend Dopamin-D2- und geringer -D1-Rezeptor-agonistischen Wirkung. DHEC ist auch ein Noradrenalin- und Serotonin-Rezeptor-Agonist.

Evidenz aus klinischen Studien (Level I): In einer 3-Monats-Studie wurde DHEC randomisiert und doppelblind mit Placebo verglichen und war nach 3 Monaten Behandlung im UPDRS-Gesamtscore Placebo signifikant überlegen (Bergamasco 2000). In einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie zeigte DHEC eine geringere symptomatische Wirkung als Levodopa (Gerlach 1976).

Evidenzbasierte Schlussfolgerungen: DHEC ist eine wirksame Monotherapie für die Frühphase des MP (Wirksamkeit A). Obwohl keine Daten zu kardialen und pleuropulmonalen Fibrosen unter DHEC vorliegen, wird ein kardiologisches Monitoring empfohlen (Sicherheit B). Für die klinische Praxis ist DHEC als wahrscheinlich nützlich anzusehen (Nutzen B).

Lisurid

Wirkmechanismen: Lisurid ist ein Ergotdopaminagonist mit Dopamin-D2-Rezeptor-agonistischer und 5-HT1A-, -B-, -C-, 5-HT2A- und -C-Rezeptor-agonistischer sowie 5-HT2B-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.

Pharmakokinetik: Nach oraler Applikation erreicht die Substanz den T_{max} nach 60–80 Minuten, die $T_{1/2}$ beträgt 1 1/2–2 Stunden. Lisurid wird über die Leber metabolisiert. Seine Bioverfügbarkeit beträgt etwa 10–20 %. Übliche Dosierungen liegen bei 0,4 bis 2(3) mg/d, aufgeteilt in 3–4 Einzeldosen.

Evidenz aus klinischen Studien: Eine Level-I-Studie im Vergleich zu Placebo liegt nicht vor. Hinsichtlich einer Vergleichsstudie zu Levodopa wird auf das Kapitel Levodopa verwiesen.

Verträglichkeit: Wie bei allen anderen Dopaminagonisten besteht ein erhöhtes Risiko für nichtmotorische Nebenwirkungen wie gastrointestinale Symptome, orthostatische Hypotension, Benommenheit und Müdigkeit, Ödeme und impulsassoziierte Verhaltensänderungen.

Vor allem bei älteren Personen mit Demenz und einer Anamnese von Verwirrtheit und Halluzinationen ist das Risiko psychotischer Episoden hoch. Es zeigte sich bisher kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für Herzklappenfibrosen; pleuropulmonale Fibrosen wurden vereinzelt beobachtet (Bhatt 1991).

Evidenzbasierte Schlussfolgerungen: Lisurid ist eine wirksame Monotherapie des frühen MP (Wirksamkeit B). Das Risiko für Herzklappenfibrosen dürfte gering sein, da Lisurid eine 5-HT2B-Rezeptor-antagonistische Wirkung hat (Hofmann 2006). Es liegt aber möglicherweise doch ein Fibrosenrisiko vor, da es eine Beschreibung von pleuropulmonaler Fibrose gibt, sodass eine genaue Überwachung anzuraten ist (Sicherheit B). Letzteres begrenzt den klinischen Nutzen von Lisurid (Nutzen B).

Pergolid (aus dem Handel genommen)

Wirkmechanismen: Pergolid ist ein synthetisches orales Ergolin mit deutlicher Dopamin-D2- und geringerer D1-Rezeptor-agonistischer Wirkung. Pergolid wirkt auch agonistisch am 5-HT1A- und -B- und am 5-HT2A-, -B- und -C-Rezeptor.

Evidenz aus klinischen Studien Level I: In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Level-I-Studie (Barone 1999) über 12 Wochen erwies sich Pergolid (2 mg täglich) hinsichtlich des UPDRS-Motor-Scores (Pergolid -7,5, Placebo -1,7), den UPDRS-Alltagsaktivitäten (-2,3 versus 0,1) und der Responderrate (56,6 versus 17,3 %) sowie global signifikant einer Placebobehandlung überlegen. Hinsichtlich einer Vergleichsstudie mit Bromocriptin (Mizuno 1995) sei auf das Kapitel Bromocriptin verwiesen.

Verträglichkeit: Es wurden die für Dopaminagonisten typischen nichtmotorischen Nebenwirkungen und vor allem Herzklappenfibrosen (Antonini 2009) berichtet.

Evidenzbasierte Schlussfolgerungen: Pergolid ist eine in Level-I-Studien als wirksam nachgewiesene Substanz zur Monotherapie in der Frühphase der Parkinson-Krankheit (Wirksamkeit A). Wegen des Risikos von Herzklappenfibrosen wurde es aus dem Handel genommen.

Piribedil (in Österreich nicht im Handel)

Wirkmechanismen: Piribedil ist ein in Österreich nicht erhältlicher und auch selten gebräuchlicher nichtergoliner Dopamin-D2- und -D3-Rezeptor-Agonist, aber auch ein Alpha-2- und 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonist.

Evidenz aus klinischen Studien (Level I und II): In einer offenen 3-Monats-Studie (Level II; Rondot 1992) und in einer doppelblinden, randomisierten Parallelgruppen-Level-I-Studie (Rascol 2006) wurden signifikante Verbesserungen von UPDRS-Motor-Score, Alltagsaktivitätsscore und Responderrate beobachtet. Zusätzliches Levodopa war signifikant häufiger in der Placebogruppe erforderlich.

Verträglichkeit: Die Nebenwirkungen entsprechen jenen anderer Dopaminagonisten. Herzklappenfibrosen wurden nicht berichtet. Die Substanz hat keine 5-HT_{2B}-Rezeptor-agonistische Wirkung.

Evidenzbasierte Schlussfolgerungen: Piribedil ist, in Level-I- und -II-Studien nachgewiesen, in der frühen Monotherapie der Parkinson-Krankheit wirksam (Wirksamkeit A) und klinisch nützlich

(Nutzen A). Es bestehen keine Sicherheits-einschränkungen (Sicherheit A).

Pramipexol

Wirkmechanismen: Pramipexol (PPX) ist ein synthetischer, oraler, nichtergoliner Dopamin-D₂-, -3- und -4-Rezeptor-Agonist und auch ein Alpha-1- und -2-Rezeptor-Agonist.

Pharmakokinetik: Pramipexol steht in zwei unterschiedlichen galenischen Formen zu Verfügung. In konventioneller Galenik („immediate release“, IR) hat Pramipexol eine T_{max} von 1,3 und eine T_{1/2} von 10 Stunden. Pramipexol mit retardierter Galenik („extended release“, ER) hat eine T_{max} von 4–9 Stunden und wirkt über 24 Stunden.

Während Pramipexol IR in der Regel 3-mal täglich verabreicht wird, genügt bei Pramipexol ER eine einmalige Einnahme für einen konstanten Wirkspiegel von zumindest 24 Stunden. Die Bioverfügbarkeit von beiden galenischen Präparationen beträgt 90 %, die Plasmaeiweißbindung weniger als 20 %. 90 % des Medikamentes werden renal ausgeschieden, 10 % hepatisch metabolisiert. Übliche Dosierungen (in Österreich Dosisangabe als Base) sind 1,05–3,15 mg/d, aufgeteilt in 3 (IR) bzw. als 1 (ER) Dosis.

Evidenz aus klinischen Studien (Level I):

Pramipexol IR wurde in 3 placebokontrollierten, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudien über 9–31 Wochen in Studienkollektiven von 55 bis 335 Personen in Dosierungen von 1,5–6mg täglich (Dosisangaben als Salz, entsprechen 1,05–4,2 mg Base) mit Dosierungserhaltungsphasen von 4–24 Wochen untersucht und erwies sich als signifikant symptomatisch wirksam im Sinne klarer Verbesserungen in den UPDRS-Alltagsaktivitäts- und -Motor-Skalen (Hubble 1995, Parkinson Study Group 1997, Shannon 1997). Hinsichtlich eines Vergleiches mit Levodopa wird auf das Kapitel Levodopa verwiesen.

Pramipexol ER wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie (259 PatientInnen mit frühem MP) mit Pramipexol IR und Placebo verglichen (Hauser 2010). Bei vergleichbaren Tagesgesamtdosen unter Berücksichtigung der PatientInnen, die zusätzlich offen Levodopa benötigten, erwies sich Pramipexol ER nach 18-wöchiger Therapie dem IR-Präparat in den UPDRS-Scores II plus III verglichen mit den Aus-

gangswerten der Studie als nicht unterlegen (-8,1 ER, -8,4 IR, Placebo -5,1; Durchschnittstagesdosen PPX ER 3,05 mg, PPX IR 3,01 mg, als Salz). Nach Ausschluss jener PatientInnen, die zusätzlich offen Levodopa benötigten (14 % der Placebo-, 2,9 % der PPX-ER- und 1 % der PPX-IR-Gruppe), waren beide Pramipexolgruppen ebenso signifikant und vergleichbar besser als Placebo (-7,4 ER, -7,5 IR, -2,7 Placebogruppe). In einer 33-wöchigen, ebenso placebokontrollierten randomisierten Studie wurden 223 PatientInnen mit Pramipexol ER, 213 mit Pramipexol IR und 103 mit Placebo behandelt (Poewe 2011). Es fanden sich nach 33 Wochen signifikante Verbesserungen der beiden Pramipexolgruppen in den Parametern UPDRS-Alltagsaktivitäten (-2,1 ER, -2,4 IR, -0,2 Placebo), UPDRS-Motor-Score (-6,1 ER, -6,4 IR und -1,1 Placebo) sowie der Lebensqualität (PDQ-39) in der IR-Gruppe (-6,5), nicht in der ER-Gruppe (-3,8) und unter Placebo (-1,5). Weiters wurden signifikante Verbesserungen in der klinischen globalen Einschätzung durch Kliniker und PatientInnen in den beiden Pramipexolgruppen, jedoch nicht in der Kontrollgruppe festgestellt. Zusätzliche Levodopatherapie benötigten 7 % der mit ER, 4,3 % der mit IR und 21,4 % der mit Placebo behandelten PatientInnen. Die Wirkung in der ER-Gruppe war jener der IR-Gruppe nicht unterlegen und beide Pramipexolformulierungen wurden vergleichbar vertragen.

Der Wechsel vom IR- zum ER-Präparat kann, wie in einer Studie nachgewiesen, von einem auf den anderen Tag erfolgen (Rascol 2010), wobei Dosisanpassungen in den nachfolgenden Wochen erforderlich sein können.

Verträglichkeit: Unter Pramipexol werden die für Dopaminagonisten typischen gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Benommenheit und Sedierung, Ödeme und neuropsychiatrische Störungen beobachtet. Die Nebenwirkungen sind vergleichbar unter Behandlung mit Pramipexol-IR und -ER (Halluzinose, akute Verwirrtheit, Wahn, vor allem bei älteren und dementen Patienten). Es wurden auch Impulskontrollstörungen beobachtet. Nebenwirkungen können durch langsames Aufdosieren in Grenzen gehalten oder vermieden werden. Es besteht kein erhöhtes Risiko von Herzklappenfibrosen oder sonstigen Fibrosen.

Evidenzbasierte Schlussfolgerungen: Pramipexol ist, in Level-I-Studien untersucht, eine

wirksame Substanz zur frühen Monotherapie des MP (Wirksamkeit A) und klinisch nützlich (Nutzen A). Die Standardformulation (3-mal täglich) und die Retardformulation (1-mal täglich) sind hinsichtlich Wirkung und Verträglichkeit/Sicherheit äquivalent. Verträglichkeit und Sicherheit von Pramipexol erfordern keine spezielle Überwachung (Sicherheit A), jedoch sind PatientInnen auf die Nebenwirkungen von Müdigkeit und Tagesschläfrigkeit sowie von Impulskontrollstörungen besonders hinzuweisen.

Ropinirol

Wirkmechanismen: Ropinirol ist ein synthetischer, oral wirksamer, nichtergoliner Dopamin-D2- und -3-Rezeptor-Agonist, der in zwei galenischen Formen („immediate release“, IR und „extending release“, ER) zu Verfügung steht.

Pharmakokinetik: Die Bioverfügbarkeit beträgt 40–50 %, die Plasmaproteinbindung < 40 %, die Substanz wird hepatisch metabolisiert. Als IR-Präparat wird Ropinirol rasch resorbiert (T_{max} 1,4 Stunden), die $T_{1/2}$ beträgt 6 Stunden. Das ER-Präparat hat einen T_{max} von 6–10 Stunden und eine Wirkung über 24 Stunden, sodass eine 1-mal tägliche Verabreichung ausreicht. Übliche Dosierungen: 3-mal 4–16 mg/d (IR) bzw. als 1 Dosis (ER).

Evidenz aus klinischen Studien Level I: In zwei doppelblinden, placebokontrollierten 3 bzw. 6 Monate dauernden Studien unter Einschluss von 241 bzw. 63 Personen wurden signifikante Verbesserungen von Ropinirol 16 mg/d im UPDRS-Motor-Score (27 % bzw. 21 % abzüglich des Placeboeffektes), der Responderrate (definiert als eine mindestens 30%ige Verbesserung im UPDRS-Motor-Score, 22 % bzw. 21 %), dem globalen klinischen Eindruck (viel oder sehr viel verbessert, abzüglich Placeboeffekt 21 % zugunsten von Ropinirol) sowie der Erfordernis einer zusätzlichen Levodopatherapie festgestellt (Adler 1997, Brooks 1998).

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden 4-armigen Studie (EASE-PD, Stocchi 2008) mit 2 IR- und 2 ER-Therapiearmen zeigte sich hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit eine Vergleichbarkeit von IR- und ER-Formulationen (Studienendpunkte: UPDRS-Motor-Score, globaler klinischer Eindruck). Diese Studie zeigte weiters, dass mit dem ER-Präparat eine raschere

Tab. 5: Wirksamkeit, Sicherheit, klinischer Nutzen und allfällige progressionshemmende Wirkung der in der Frühphase verwendeten Medikamente

	Wirksamkeit	Sicherheit	Klinischer Nutzen	Progressionshemmung
Anticholinergika	B	A	B	
Amantadin	B	A	B	
MAO-B-Hemmer				
Selegilin	A	A	A	U
Rasagilin	A	A	A	U
Levodopa + DCH				
Konvent. Galenik	A	A	A	U
Retard. Galenik	A	A	A	
Löslich	A	A	A	
Dopaminagonisten				
Bromocriptin	B	B	B	
Cabergolin	B	B	B	
Lisurid	B	B	B	
Pramipexol	A	A	A	U
Ropinirol	A	A	A	U
Rotigotin	A	A	A	

Aufdosierung möglich war und damit eine klinisch relevante Verbesserung rascher erzielt werden konnte.

Sicherheit: Unter Ropinirol werden die für Dopaminagonisten typischen gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Benommenheit und Sedierung, Ödeme, neuropsychiatrische Störungen (Halluzinationen, akute Verwirrtheit, Wahn; vor allem bei älteren und dementen PatientInnen) und Impulskontrollstörungen beobachtet. Nebenwirkungen können durch langsames Aufdosieren in Grenzen gehalten oder vermieden werden. Es besteht kein erhöhtes Risiko von Herzklappenfibrosen oder sonstigen Fibrosen.

Evidenzbasierte Schlussfolgerungen: Ropinirol ist eine wirksame Substanz zur frühen Monotherapie des MP (Wirkung A) und klinisch nützlich (Nutzen A). Die Standardformulation (IR, 3-mal täglich) und die Retardformulation (ER, 1-mal täglich) sind hinsichtlich Wirkung und Verträglichkeit/Sicherheit äquivalent. Die Verträglichkeit und Sicherheit von Ropinirol erfordern keine spezielle Überwachung (Sicherheit A), jedoch sind PatientInnen auf die Nebenwirkungen von Müdigkeit und Tagesschläfrigkeit sowie von Impulskontrollstörungen besonders hinzuweisen.

Rotigotin

Wirkmechanismen: Rotigotin ist ein nichtergoliner Dopaminagonist mit Dopamin-D2- und -D3-Rezeptor-agonistischer, geringer Alpha-2B-Rezeptor-antagonistischer sowie geringer 5-HT1A-Rezeptor-agonistischer Wirkung. Die Substanz wird transdermal gut resorbiert und daher in Form eines Hautpflasters verwendet.

Pharmakokinetik: Rotigotin hat eine T_{max} von 15 und eine $T_{1/2}$ von 7 Stunden, wobei diese lange Anflutungszeit bei halb so langer $T_{1/2}$ innerhalb weniger Tage einer kontinuierlichen Therapie durch Eintritt eines „steady states“ nicht von Belang ist. Nach Absetzen einer Therapie ist mit einem relevanten Plasmaspiegel von über einem Tag zu rechnen.

Rotigotin hat eine Bioverfügbarkeit von durchschnittlich 37 %, eine Plasmaeiweißbindung von 90 % und wird von der Leber metabolisiert, wobei es aber wegen der transdermalen Verabreichung keinen relevanten First-Pass-Effekt gibt.

Evidenz aus klinischen Studien Level I: In der frühen Parkinson-Krankheitsphase wurde Rotigotin in drei doppelblinden Level-I-Studien bei 244 bis 561 im Vergleich zu Placebo (Parkinson Study Group 2003; Jankovic 2007, Watts 2007, Giladi 2007) und Ropinirol (Giladi 2007) in Zeiträumen

von 11–37 Wochen, jeweils mit Titrationsphasen von 3–13 Wochen und Dosiserhaltungsphasen von 24–33 Wochen untersucht. Rotigotin zeigte in durchschnittlichen Dosierungen von 5,7 bis 18 mg (5,7 mg, Jankovic 2007, Watts 2007; 4,5, 13,5, 18 mg Parkinson Study Group 2003; 92 % der PatientInnen 8 mg/Tag, Giladi 2007) eine gegenüber Placebo signifikant bessere dosisabhängige Wirkung auf den Summenwert von UPDRS II (Alltagsaktivitäten) und III (motorischer Score; Parkinson Study Group 2003; Placebo –0,2; 4,5 mg Rot. –1,2; 9 mg Rot. –3,13; 13,5 mg Rot. –5,09; 18 mg Rot. –5,3), der 20%igen Responderrate (48 % Rot. versus 19 % Placebo, Jankovic 2007, Watts 2007; 52 % versus 30 %, Giladi 2007) und Veränderung in der Summe der UPDRS II und III (–15,1 % und plus 7,3 %, Jankovic 2007, Watts 2007), in den UPDRS-II- und -III-Scores (Differenz zu Placebo; 1,31 bzw. 3,96, Jankovic 2007, Watts 2007) und im globalen klinischen Eindruck (Jankovic 2007; gering, viel und sehr viel verbessert, Rotigotin 57 %, Placebo 29 %). Es wurde für Rotigotin bis 8 mg keine Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Ropinirol bis 24 mg festgestellt (Giladi 2007), jedoch in einer Post-hoc-Untergruppenanalyse ein vergleichbarer Effekt von Rotigotin bis 8 mg/d und Ropinirol bis 12 mg/d, wobei die Studie nicht für die Überlegenheit einer Substanz über die andere gepowert war.

In einer rezenten, doppelblinden Level-I-Studie (Trenkwalder 2011) über die Kontrolle motorischer Symptome in den Morgenstunden wurde im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung festgestellt (Rotigotin: Verbesserung des UPDRS III um 7, Placebogruppe um 3,9 Punkte), neben Verbesserungen des UPDRS II (Alltagsaktivitäten), der Schlafqualität, nächtlicher Schmerzen und der Stimmung (Letztere siehe entsprechende Kapitel über nichtmotorische Symptome).

Verträglichkeit: Unter Rotigotin wurden übliche dopaminerge nichtmotorische Nebenwirkungen, vor allem Benommenheit und Sedierung sowie Übelkeit und Erbrechen beobachtet. Beinödeme und Halluzinationen wurden in bis zu 5 % der PatientInnen beschrieben. An den Klebestellen des Pflasters zeigten sich sowohl in den Placebo- als auch vor allem in den Rotigotinbehandlungsgruppen Hautreizungen, die teilweise zu Therapieabbrüchen führten. Kardiale Fibrosen wurde nicht beobachtet und sind auch aufgrund des

Rezeptorprofils nicht zu erwarten. Ebenso wurden Impulskontrollstörungen berichtet.

Evidenzbasierte Schlussfolgerungen: Rotigotin ist – in Level-I-Studien nachgewiesen – eine wirksame Substanz zur frühen Monotherapie des MP (Wirksamkeit A) und klinisch nützlich (Nutzen A). Verträglichkeit und Sicherheit von Rotigotin erfordern keine spezielle Überwachung (Sicherheit A), jedoch sind PatientInnen auf die Nebenwirkungen von Müdigkeit und Tagesschläfrigkeit sowie von Impulskontrollstörungen besonders hinzuweisen.

Praktisches Vorgehen bei der Ersteinstellung von neu diagnostizierten PatientInnen mit Morbus Parkinson

Zeitpunkt des Therapiebeginns

Nach diagnostischer Sicherung einer Parkinson-Krankheit sollte in der Regel mit einer medikamentösen Therapie begonnen werden. Es existieren keine zuverlässigen Daten, welche beweisen würden, dass ein späterer Behandlungsbeginn mit Langzeitvorteilen für PatientInnen, etwa dem Hinauszögern motorischer Komplikationen, verbunden wäre. Vielmehr sprechen rezente Untersuchungen dafür, dass eine frühe Therapieeinleitung die Lebensqualität von Parkinson-PatientInnen früher aufrechterhalten kann, während unbehandelte PatientInnen über gleiche Zeiträume progrediente Verschlechterungen der Lebensqualität erleben. Jedenfalls ist für die Wahl der initialen Therapie eine ausführliche Aufklärung der PatientInnen über die Art der Erkrankung, den zu erwartenden Verlauf, die Prognose sowie die zur Verfügung stehenden Medikamente mit ihrem Wirk- und Nebenwirkungsprofil erforderlich.

Wahl der initialen Monotherapie

Nach grundsätzlicher Entscheidung zur Einleitung einer medikamentösen Therapie wird die zu wählende initiale Monotherapie individuell unter Berücksichtigung der führenden Symptomatik, der Parkinson-bedingten Behinderung, des Alters und der psychosozialen Situation des/der PatientIn sowie vorhandener Komorbidität gemeinsam von behandelndem Neurologen/behandelnder Neurologin und PatientIn festgelegt. In der Regel

wird sich die Auswahl auf die drei Hauptklassen dopaminergere Medikamente konzentrieren:

- MAO-B-Hemmer
- Levodopa
- nichtergoline Dopaminagonisten

Therapieeinleitung mit MAO-B-Hemmern

Selegilin (Regeldosis 10 mg/d) und Rasagilin (1 mg/d) haben eine erwiesene, wenn auch relativ gering ausgeprägte Wirkung auf alle motorischen Kardinalsymptome der Parkinson-Krankheit. Insbesondere Rasagilin mit seiner 1-mal täglichen Gabe kann für neu diagnostizierte PatientInnen mit milder Symptomatik auch aus Adhärenzgründen eine Option sein. Die Verträglichkeit der MAO-B-Hemmer ist generell gut, bei Selegilin sind mögliche Schlafstörungen durch die Metaboliten Amphetamin und Metamphetamin zu bedenken. Für Rasagilin liegen hinweisende, aber nicht beweisende Studiendaten für einen krankheitsmodifizierenden Effekt vor. Eine initiale Monotherapie kommt daher insbesondere für frühe Krankheitsstadien mit milder Symptomatik infrage.

Therapieeinleitung mit Dopaminagonisten

Ergoline Dopaminagonisten spielen aufgrund der Sicherheitsbedenken in der klinischen Praxis eine untergeordnete Rolle. Dopaminagonisten haben eine größere Wirkstärke auf die motorischen Kardinalsymptome als MAO-B-Hemmer und sollten deshalb bei stärker ausgeprägter Symptomatik zum Einsatz kommen. Nichtergoline Dopaminagonisten sind Therapeutika erster Wahl vor allem bei PatientInnen mit frühem Krankheitsbeginn (vor dem 50. Lebensjahr) und werden in vielen internationalen Leitlinien auch für PatientInnen bis zum 70. Lebensjahr als Medikamente der ersten Wahl empfohlen, da sie im Vergleich zu Levodopa ein deutlich geringeres Risiko für die Entwicklung motorischer Komplikationen haben. Im Hinblick auf die Compliance sind 1-mal-täglich-Formulationen (Ropinirol, Pramipexol und Rotigotin) von Vorteil. Rotigotin steht in transdermaler Form zur Verfügung.

Die möglichen Risiken einer Therapie mit Dopaminagonisten (Halluzinationen und Verwirrtheit, Tagesmüdigkeit, plötzliches Einschlafen, Beinödeme, Impulskontrollstörungen) sind vor Therapiebeginn ausführlich mit dem/der PatientIn zu

diskutieren und gegebenenfalls auch zu dokumentieren. Es handelt sich dabei um Substanzklassenprobleme der Dopaminagonisten; wesentliche Unterschiede scheint es zwischen den Substanzen nicht zu geben.

Therapieeinleitung mit Levodopa

Levodopa ist weiter die Substanz mit der besten Wirkung auf die motorischen Kardinalsymptome der Erkrankung und sollte daher bei allen PatientInnen mit behindernder motorischer Symptomatik, insbesondere bei Beeinträchtigung der Berufsausübung durch die motorische Parkinson-Symptomatik, in Betracht gezogen werden. Aufgrund des Risikos der Entwicklung motorischer Komplikationen (Fluktuationen und Dyskinesien) ist bei PatientInnen mit frühem Krankheitsbeginn, vor allem vor dem 50. Lebensjahr, Zurückhaltung geboten und zunächst ein Therapieversuch mit Dopaminagonisten vorzuziehen. Bei PatientInnen über dem 70. Lebensjahr ist das Dyskinesierisiko von Levodopa geringer, sodass die Argumente für den Therapiebeginn mit einem Dopaminagonisten weniger Gewicht haben. Bei Therapiebeginn zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr sollte individuell unter Berücksichtigung von Symptomenausprägung, PatientInnenerwartungen, Nebenwirkungsängsten und Komorbiditäten entschieden werden. Zwar kann es unter (hoch dosiertem) Levodopa zu einem dopaminergen Dysregulationssyndrom kommen (suchtartige Levodopamehreinnahme mit Verhaltensstörungen), andererseits werden

Impulskontrollstörungen deutlich häufiger unter Dopaminagonisten beobachtet.

Bei Entscheidung für eine Levodopatherapie sollte in der Regel mit 3 oder 4 Tagesdosen zu 50 mg begonnen werden. Zumeist wird eine Tagesdosis zwischen 300 und 400 mg für die Frühtherapie ausreichend sein. Eine Ausnahme stellen allerdings PatientInnen mit schwer behandelbarem Tremor dar, bei denen auch im Frühstadium eine höher dosierte Levodopatherapie sinnvoll sein kann.

Einsatz von nichtdopaminergen Pharmaka, darunter Amantadin

Amantadin hat eine mäßige Wirkung auf die Kardinalsymptome der Parkinson-Krankheit, wenngleich das Evidenzniveau für diese Wirkung aus klinischen Studien deutlich geringer ist als für dopaminerge Pharmazeutika. PatientInnen mit kognitiver Dysfunktion sind keine guten KandidatInnen für eine Amantadintherapie. Ein Therapiebeginn mit Amantadin bei kognitiv intakten PatientInnen mit milden Symptomen und Wunsch der Hinauszögerung einer dopaminergen Therapie kann aber sinnvoll sein. Üblicherweise sollte mit 100 mg pro Tag begonnen werden mit Steigerung auf 3 bis maximal 4 Dosen pro Tag.

Anticholinergika

Anticholinergika sind vor allem auf Tremor und Rigidität wirksam, wiederum mit relativ schwachem Evidenzniveau aus klinischen Studien. Bei über 60-jährigen PatientInnen und bei allen PatientInnen mit kognitiver Dysfunktion gelten sie als

kontraindiziert. Ansonsten kann ein Therapiebeginn mit einem Anticholinergikum bei PatientInnen mit tremordominanter Symptomatik dann infrage kommen, wenn dopaminerge Therapieoptionen aufgeschoben werden sollen oder zu keiner ausreichenden Besserung des Tremors führen.

Therapie des therapieresistenten Tremors

Der Parkinson-Tremor spricht bei den meisten Patienten auf die dopaminerge Therapie an. Auch beim Ruhetremor ist Levodopa grundsätzlich das stärkste orale Medikament. Eine Minderzahl der PatientInnen leidet jedoch bei sonst guter Kontrolle der Symptomatik unter einem persistierenden schweren Tremor. Bei diesen PatientInnen sollten zunächst Dosissteigerungen dopaminergischer Substanzen und Substanzkombinationen versucht werden. Bei weiterhin ungenügender Kontrolle sind Anticholinergika zu versuchen.

Clozapin kann den Parkinson-Tremor unter Umständen verbessern, wobei es dafür in der Literatur keine ausreichende Evidenz gibt. Sein Einsatz ist durch die erforderlichen Blutbildkontrollen limitiert.

Bei starkem Aktionstremor kann eine Kombination mit Propranolol erwogen werden.

Für PatientInnen, bei denen medikamentöse Maßnahmen zu keiner befriedigenden Kontrolle des Parkinson-Tremors führen, stellt die tiefe Hirnstimulation eine Therapieoption dar (siehe Kapitel Therapie des fortgeschrittenen M. Parkinson). ■

Literaturliste:

- Adler CH, Sethi KD, Hauser RA et al., Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. The Ropinirole Study Group. *Neurology* 1997; 49:393–399.
- Allain H, Pollak P, Neukirch HC, Symptomatic effect of selegiline in de novo parkinsonian patients. The French Selegiline Multicenter Trial. *Mov Disord* 1993; 8(suppl 1):S26–S40.
- Antonini A, Tolosa E, Mizuno Y, Yamamoto M, Poewe WH, A reassessment of risks and benefit of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009; 8:929–937.
- Appleton DB, Eadie MJ, Sutherland JM, Amantadine hydrochloride in the treatment of Parkinsonism. A controlled trial. *Med J Aust* 1970; 2:626–629.
- Barbeau A, Mars H, Botez MI et al., Amantadine-HCl (Symmetrel) in the management of Parkinson's disease: a double-blind cross-over study. *Can Med Assoc J* 1971; 105:42–47.
- Barone P, Bravi D, Bermejo-Pareja F, Marconi R, Kulisevsky J, Malagù S, Weiser R, Rost N, Pergolide monotherapy in the treatment of early PD: a randomized controlled study. Pergolide Monotherapy Study Group. *Neurology* 1999; 53:573–579.
- Bauer RB, McHenry JT, Comparison of amantadine, placebo, and levodopa in Parkinson's disease. *Neurology* 1974; 24:715–720.

- Bergamasco B, Frattola L, Muratorio A, Piccoli F, Mailland F, Parnetti L, Alpha-dihydroergocryptine in the treatment of de novo parkinsonian patients: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand* 2000; 101:372–380.
- Bhatt MH, Keenan SP, Fleetham JA, Calne DB, Pleuropulmonary disease associated with dopamine agonist therapy. *Ann Neurol* 1991; 30:613–616.
- Biglan KM, Schwid S, Eberly S et al., Rasagiline improves quality of life in patients with early Parkinson's disease. *Parkinson Study Group. Mov Disord* 2006; 21:616–623.
- Block G, Liss G, Scott R, Irr J, Nibbelink D, Comparison of immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. A multicenter 5-year study. The CR First Study Group. *Eur Neurol* 1997; 37:23–27.
- Bracco F, Battaglia A, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, Montastruc JL; PKDS009 Study Group, The long-acting 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.
- Brooks DJ, Abbot RJ, Lees AJ et al., A placebo-controlled evaluation of ropinirole, a novel D2 agonist, as sole dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998;

21:101–107.

- Cooper JA, Sagar HJ, Doherty SM, Jordan N, Tidswell P, Sullivan EV, Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. A follow-up study of untreated patients. *Brain* 1992; 115:1701–1725.
- Dupont E, Andersen A, Boas J et al., Sustained-release Madopar HBS compared with standard Madopar in the long-term treatment of de novo parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand* 1996; 93:14–20.
- Elmer L, Schwid S, Goetz C et al., Rasagiline-associated motor improvement in PD occurs without worsening of cognitive and behavioral symptoms. *J Neurol Sci* 2006; 248:78–83.
- Fehling C, The effect of adding amantadine to optimum L-dopa dosage in Parkinson's syndrome. *Acta Neurol Scand* 1973; 49:245–251.
- Forssmann B, Kihlstrand S, Larsson LE, Amantadine therapy in parkinsonism. *Acta Neurol Scand* 1972; 48:1–18.
- Friedman JH, Koller WC, Lannon MC, Busenbark K, Swanson-Hyland E, Smith D, Benztrapine versus clozapine for the treatment of tremor in Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48:1077–1081.
- Gerlach J, Effect of CB 154 (2-bromo-alpha-ergocryptine) on

- paralysis agitans compared with Madopar in a double-blind, cross-over trial. *Acta Neurol Scand* 1976; 53:189–200.
- Giladi N, Borojerdj B, Korczyn AD, Burn DJ, Clarke CE, Schapira AH; SP513 investigators, Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease. A randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord* 2007; 22:2398–2404.
 - Giménez-Roldán S, Tolosa E, Burguera JA, Chacón J, Líaño H, Forcadell F, Early combination of bromocriptine and levodopa in Parkinson's disease: a prospective randomized study of two parallel groups over a total follow-up period of 44 months including an initial 8-month double-blind stage. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20:67–76.
 - Hanagasi HA, Gurvit H, Unsalar P et al., The effects of rasagiline on cognitive deficits in Parkinson's disease patients without dementia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Mov Disord* 2011; 26:1851–1858.
 - Hauser RA, Schapira AH, Rascol O et al., Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25:2542–2549.
 - Hely MA, Morris JG, Reid WG et al., The Sydney Multicentre Study of Parkinson's disease: a randomized, prospective five year study comparing low dose bromocriptine with low dose levodopa-carbidopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:803–910.
 - Herskowitz E, Yorio A, Leston J, Long-term bromocriptine treatment in de novo parkinsonian patients. *Medicina* 1988; 48:345–350.
 - Hofmann C, Penner U, Dorow R, Pertz HH, Jähnichen S, Horowski R, Latté KP, Palla D, Schurab B, Lisuride, a dopamine receptor agonist with 5-HT2B receptor antagonist properties: absence of cardiac valvulopathy adverse drug reaction reports supports the concept of a crucial role for 5-HT2B receptor agonist in cardiac valvular fibrosis. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29:80–86.
 - Hubble JP, Koller WC, Cutler NR et al., Pramipexole in patients with early Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18:338–347.
 - Iivanainen M, KR 339 in the treatment of parkinsonian tremor. *Acta Neurol Scand* 1974; 50:469–470.
 - Jankovic J, Watts RL, Martin W, Borojerdj B, Transdermal rotigotine: double-blind, placebo-controlled trial in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64:676–682.
 - Jorgensen PB, Bergin JD, Haas L et al., Controlled trial of amantadine hydrochloride in Parkinson's disease. *N Z Med J* 1971; 73:263–267.
 - Kaplan HA, Machover S, Rabiner A, A study of the effectiveness of drug therapy in parkinsonism. *J Nerv Ment Dis* 1954; 119:398–411.
 - Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A, Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochran Database Syst Rev* 2003; (2):CD003735
 - Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, Capillodeo R, Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. *Carbidopa/Levodopa Study Group. Neurology* 1999; 53:1012–1019.
 - Korczyn AD, Brooks DJ, Brut ER, Poewe WH, Rascol O, Stocchi F, Ropinirole versus bromocriptine in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 3-year study. The 053 Study Group. *Mov Disord* 1998; 13:46–51.
 - Korczyn AD, Brunt ER, Larsen JP, Nagy Z, Poewe WH, Ruggieri S. A 3-year randomized trial of ropinirole and bromocriptine in early Parkinson's disease. The 053 Study Group. *Neurology* 1999; 53:364–370.
 - Kulisevsky J, López-Villegas D, Garc a-Sánchez C, Barbanjo M, Gironell A, Pascual-Sedano B, A six-month study of pergolide and levodopa in de novo Parkinson's disease patients. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21:358–362.
 - Lees AJ, Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early mild Parkinson's disease. Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. *BMJ* 1995; 311:1602–1607.
 - Libman I, Gawel MJ, Riopelle RJ et al., A comparison of bromocriptine (Parlodel) and levodopa-carbidopa (Sinemet) for treatment of „de-novo“ Parkinson's disease patients. *Can J Neurol Sci* 1987; 14 (suppl):576–580.
 - Mally J, Kovacs AB, Slone TW, Delayed development of symptomatic improvement by (–)-deprenyl in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1995; 134:143–145.
 - Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, Baker AB, A controlled study comparing trihexyphenidyl hydrochloride plus levodopa with placebo plus levodopa in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1974; 24:912–919.
 - Mizuno Y, Kondo T, Narabayashi H. Pergolide in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45 (Suppl 31):S13–S21.
 - Montastruc JL, Rascol O, Senard J, Rascol A, A randomized controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added, with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease: a five year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:1034–1038.
 - Myllylä VV, Sotaniemi KA, Vuorinen JA, Heinonen EH, Selegiline as initial treatment in de novo parkinsonian patients. *Neurology* 1992; 42:339–343.
 - Nakanishi T, Iwata M, Goto I, Kanazawa I, Kowa H, Mannen T, Mizuno Y, Nishitani H, Ogawa N, Takahashi A, Tashiro K, Tohgi H, Yanagisawa N, Nationwide collaborative study on the long-term effects of bromocriptine in the treatment of parkinsonian patients. *Final Report. Eur Neurol* 1992; 32 (Suppl 1):9–22.
 - Oertel WH, Wolters E, Sampaio C et al., Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: the PELMOPET study. *Mov Disord* 2006; 21:343–363.
 - Olanow CW, Hauser RA, Gauger L et al., The effect of deprenyl and levodopa on the progression of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; 38:771–777.
 - Olanow CW, Rationale for considering that propargylamines might be neuroprotective in Parkinson's disease. *Neurology* 2006; 66(Suppl 4):S69–79.
 - Olanow CW, Rascol O, Hauser R et al., A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361:1268–1278.
 - Pålhagen S, Heinonen EH, Häglund J et al., Selegiline delays the onset of disability in de novo parkinsonian patients. *Swedish Parkinson Study Group. Neurology* 1998; 51:520–525
 - Parkes JD, Baxter RC, Marsden CD, Rees J, Comparative trial of benzhexol, amantadine, and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37:422–426.
 - Parkinson's Disease Research Group in the United Kingdom. Comparison of the therapeutic effect of levodopa, levodopa and selegiline, and bromocriptine in patients with mild, early Parkinson's disease: three year interim report. *Br Med J* 1993; 307:469–472.
 - Parkinson Study Group, Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1989; 321:1364–1371.
 - Parkinson Study Group, Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease. A randomized dose-ranging study. *JAMA* 1997; 278:125–130.
 - Parkinson Study Group, Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284:1931–1938.
 - Parkinson Study Group, A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease. The TEMPO study. *Arch Neurol* 2002a; 59:1937–1943.
 - Parkinson Study Group, Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002b; 287:1653–1661.
 - Parkinson Study Group, A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2003; 60:1721–1728.
 - Parkinson Study Group, A controlled clinical trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2003; 60:1721–1728.
 - Parkinson Study Group, A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004a; 61:561–566
 - Parkinson Study Group, Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004b; 351:2498–2508.
 - Parkinson Study Group, Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 2004c; 61:1044–1053
 - Poewe W, Rascol O, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Haaksma M, Salin L, Juhel N, Schapira AH; Pramipexole ER Studies Group, Extended-release pramipexole in early Parkinson disease: a 33-week randomized controlled trial. *Neurology* 2011; 77:759–766.
 - Przuntek H, Welzel D, Gerlach M et al., Early institution of bromocriptine in Parkinson's disease inhibits the emergence of levodopa-associated motor side effects. Long-term results of the PRADO study. *J Neural Transm* 1996; 103:699–715.
 - Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, DeDeyn 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, Dubois B, Caldas AC, Senn S, Del Signore S, Lees A, Parkinson REGAIN Study Group. Early piribedil monotherapy of Parkinson's disease. A planned seven-month report of the REGAIN study. *Mov Disord* 2006; 21:2100–2105.
 - Rascol O, Barone P, Hauser RA et al., Efficacy, safety, and tolerability of overnight switching from immediate- to once daily extended-release pramipexole in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25:2326–2332.
 - Rascol O, Fitzer-Attas CJ, Hauser R et al., A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study). Prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. *Lancet Neurol* 2011; 10:415–423.
 - Rinne UK, Lisuride, a dopamine agonist, in the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39:336–339.
 - Rinne UK, Bracco F, Chouza C et al., Cabergoline in the treatment of early Parkinson's disease: results of the first year of treatment in a double-blind comparison of cabergoline and levodopa. The PKDS009 Collaborative Study Group. *Neurology* 1997; 48:363–368.
 - Rinne UK, Bracco F, Chouza C et al., Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. The PKDS009 Study Group. *Drugs* 1998; 55(suppl 1):23–30.
 - Riopelle RJ, Bromocriptine and the clinical spectrum of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1987; 14 (suppl):455–459.
 - Rondot P, Ziegler M, Activity and acceptability of piribedil in Parkinson's disease: a multicentre study. *J Neurol* 1992; 239 (suppl1):28–34.
 - Savery F, Amantadine and a fixed combination of levodopa and carbidopa in the treatment of Parkinson's disease. *Dis Nerv Syst* 1977; 38:605–608.
 - Shannon KM, Bennet JP Jr, Friedmann JH, Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. *Neurology* 1997; 49:724–728.
 - Staal-Schreinemachers AL, Wesseling H, Kamphuis DJ, Burg VVD, Lakke JPWF, Low-dose bromocriptine therapy in Parkinson's disease: double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1986; 36:291–293.
 - Stocchi F, Hersh BP, Scott BL, Nausieda PA, Giorgi L; EASE-PD Monotherapy Study Investigators, Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, non-inferiority crossover study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:2883–2895.
 - Stocchi F, Rascol O, Kiebertz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, Barone P, Lang AE, Olanow CW, Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol* 2010; 68:18–27.
 - Strang RR, Experiences with cogentin in the treatment of parkinsonism. A one-year controlled study of 96 patients. *Acta Neurol Scand* 1965; 41:413–418.
 - Strang RR, Clinical evaluation of biperiden in Parkinson's disease. *Dis Nerv Syst* 1967; 28:191–193.
 - Task Force commissioned by The Movement Disorder Society. Management of Parkinson's disease: An Evidence-Based Review. *Mov Disord* 2002; 17 (suppl 4)
 - Teräväinen H, Selegiline in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1990; 81:333–336.
 - Tetrud JW, Langston JW, The effect of deprenyl (selegiline) in the natural history of Parkinson's disease. *Science* 1989; 245:519–522.
 - Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M et al., Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord* 2011; 26:90–99.
 - UK Bromocriptine Research Group, Bromocriptine in Parkinson's disease: a double-blind study comparing „low-slow“ and „high-fast“ introductory dosage regimens in de novo patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52:77–82.
 - Walker JE, Albers JW, Tourtelotte WW, Henderson WG, Potvin AR, Smith A, A qualitative and quantitative evaluation of amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *J Chronic Dis* 1972; 25:149–182.
 - Wallace W, Tourtelotte WW, Potvin AR et al., Parkinson's disease: Cogentin with sinemet, a better response. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1982; 6:51–55.
 - Watts RL, Jankovic J, Waters C, Rajput A, Borojerdj B, Rao J, Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68:272–276.
 - Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ et al., Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa. The REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003; 54:101.

Fortgeschrittene Parkinson-Erkrankung

AutorInnen im Rahmen der Leitliniengruppe der ÖPG:

Priv.-Doz. Dr. Regina Katzenschlager, Univ.-Prof. Dr. Walter Pirker, Univ.-Prof. Dr. Werner Poewe, Prim. Univ.-Prof. Dr. Gerhard Ransmayr

Therapieinduzierte motorische Komplikationen

Mit zunehmender Erkrankungsdauer schreitet der neurodegenerative Prozess des Morbus Parkinson (MP) fort, das Management wird häufig durch *motorische Komplikationen* komplexer. Das erste Zeichen ist meist ein erkennbares Nachlassen der Wirkung einer Einzeldosis am Ende eines Dosisintervalls (*Wearing-off*). Damit ist das Stadium der motorischen Fluktuationen erreicht. Die verkürzte Wirkdauer einer Einzeldosis entspricht dem Verschwinden der „long duration response“ auf Levodopa. Darunter versteht man eine (wochen-)lang dauernde Wirkung einer Einzeldosis während der ersten Behandlungsjahre, deren zugrunde liegender Mechanismus nicht zur Gänze geklärt ist. *Wearing-off* wird von PatientInnen nicht immer wahrgenommen oder spontan berichtet. Gezieltes Fragen kann sinnvoll sein, z. B. mit der Formulierung, ob es Beschwerden gibt, die sich regelmäßig durch die Einnahme von Parkinson-Medikamenten bessern. Im weiteren Verlauf treten bei manchen PatientInnen oft sehr belastende, *nicht vorhersehbare Fluktuationen* auf. Dazu zählen plötzliche, unerwartete Offs und Fehlen oder stark verzögerter Eintritt der Wirkung einer Einzeldosis („dose failure“).

Ein Teil (ca. 30–80 %) der Parkinson-PatientInnen entwickelt unwillkürliche, meist choreatische Bewegungen (Dyskinesien). Bei PatientInnen mit Krankheitsbeginn in jüngerem Lebensalter wurden Raten bis zu 100 % berichtet. Während ausgeprägte Dyskinesien einen eindeutig negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben, sind geringer ausgeprägte Dyskinesien eher mit verbesserter Lebensqualität verbunden (Marras, 2004). Viele PatientInnen bevorzugen im Verlauf mittelgradige Dyskinesien gegenüber Off-Symptomen. Dyskinesien treten am häufigsten während der Zeiten einer guten Wirksamkeit der dopaminergen Medikation auf die Parkinson-Symptomatik auf (Peak-dose-Dyskinesien), seltener zur Zeit des Wirkungseintritts und bei abklingender Wirkung (biphasische Dyskinesien). Dystoni-

en, die im Off – häufig in den frühen Morgenstunden – auftreten können und schmerzhaft sind, betreffen besonders die unteren Extremitäten.

Entstehung motorischer Komplikationen

Nach heutigem Kenntnisstand hängt das Auftreten motorischer Komplikationen von mehreren Faktoren ab, deren Zusammenspiel nicht restlos geklärt ist. Mit fortschreitendem Neuronenverlust nimmt die Puffer-Kapazität der präsynaptischen nigrostriatalen Nervenendigungen ab. Dadurch kann weniger von aus exogenem Levodopa gebildetes Dopamin neuronal gespeichert und freigesetzt werden. Neben diesen präsynaptischen Mechanismen kommt es zu komplexen postsynaptischen striatalen Veränderungen. Dazu zählen Änderungen in Genexpression von Neuropeptiden und veränderte neuronale Entladungsmuster.

Wesentliche Risikofaktoren für das Auftreten motorischer Komplikationen sind jüngeres Alter zu Krankheitsbeginn sowie Ausmaß und Geschwindigkeit des Verlustes dopaminergere Neurone. Das Auftreten von Komplikationen korreliert im Tierversuch mit dem Ausmaß der nigrostriatalen Läsion. Beim Menschen kann ein Therapiebeginn in einem bereits weit fortgeschrittenen Stadium innerhalb von Wochen zu Dyskinesien führen.

Andererseits tragen auch Art, Dauer und Dosierung der Medikation zur Entstehung bei. Die Gesamtdosis an Levodopa spielt zwar eine gewisse Rolle, jedoch deuten zahlreiche Befunde aus Tierversuchen und Klinik auf die wesentliche Bedeutung einer unphysiologischen, pulsatilen Stimulation der Dopaminrezeptoren hin. Die Stimulation der Dopaminrezeptoren durch kurz wirksame dopaminerge Medikamente unterscheidet sich darin deutlich von der physiologischen Situation, wo sich die nigrostriatalen Neuronen relativ konstant entladen. Im Parkinson-Tiermodell treten motorische Komplikationen unter intermittierender (z. B. 3- oder 4-mal tgl.) Therapie mit kurzwirksamen Substanzen früher auf als bei Verabreichung derselben Substanzen als Dauer-

infusion. Studien beim Menschen haben gezeigt, dass eine Initialtherapie mit Dopaminagonisten, die alle eine längere Halbwertszeit haben als Levodopa, zu einem im Vergleich zu Levodopa verzögerten Auftreten motorischer Komplikationen führt (allerdings auf Kosten einer weniger guten motorischen Kontrolle). Bereits bestehende motorische Komplikationen können durch einen Therapiewechsel auf kontinuierliche Verabreichung dopaminergere Substanzen zumindest teilweise rückgängig gemacht werden.

Nichtmotorische Fluktuationen

Neben den Schwankungen im motorischen Zustand treten bei vielen PatientInnen auch andere, nichtmotorische Symptome auf, die vor allem mit Off-Phasen assoziiert sein können und oft verkannt werden. Dazu gehören psychische Veränderungen, wie Angst, Depressivität oder Reizbarkeit im Off (und gehobenen Stimmung im On), sowie gastrointestinale Symptome, Sensibilitätsstörungen und Schmerzsyndrome (Witjas 2002).

Medikamentöse Therapieoptionen beim fortgeschrittenen M. Parkinson

Levodopa mit Decarboxylasehemmer

Levodopa ist (immer in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer) auch ein halbes Jahrhundert nach seiner Einführung die wirksamste Substanz unter den Parkinson-Medikamenten. Bezüglich seiner pharmakologischen Eigenschaften und Verträglichkeit sei auf den Abschnitt früher MP verwiesen. In fortgeschrittenen Stadien des MP behält Levodopa seinen Stellenwert aufgrund seiner weiter bestehenden Wirkung auf die motorischen Kardinalsymptome und seines relativ günstigen Verträglichkeitsprofils. Die Schwierigkeiten der Langzeittherapie ergeben sich einerseits aus motorischen Komplikationen und andererseits aus einer progredienten Zunahme zum Teil schlecht Levodopa-responsiver motorischer Symptome wie Freezing und Haltungsinstabilität und nichtmotorischer Symptome wie

kognitiver Veränderungen bis hin zur Demenz. Was die *Verträglichkeit* betrifft, gilt im Wesentlichen dasselbe wie in der Anwendung beim frühen MP. Im Zuge der fortschreitenden Erkrankung und mit zunehmendem Alter der PatientInnen treten allerdings neuropsychiatrischen Nebenwirkungen aller Parkinson-Medikamente vermehrt in den Vordergrund, dies allerdings bei Levodopa in geringerem Ausmaß als bei den Dopaminagonisten, Amantadin und Anticholinergika. Levodopa kann allerdings bei einzelnen PatientInnen mit fortgeschrittenem MP mit einem dopaminergen Dysregulationssyndrom assoziiert sein. Darunter versteht man eine Substanzabhängigkeit im Zusammenhang mit Levodopa (oder auch mit anderen potenten dopaminergen Medikamenten wie Apomorphin) mit Verhaltens- und kognitiven Auffälligkeiten. Auch beim Punding, einem langdauernden, repetitiven Ausführen stereotyper Tätigkeiten, handelt es sich um eine Reaktion auf dopaminerge Substanzen, die eher mit längerer Parkinson-Erkrankung assoziiert ist und daher als Nebenwirkung im Abschnitt Frühphase nicht behandelt wurde. Beide Syndrome betreffen nur einen kleinen Teil vulnerabler PatientInnen.

Die klinisch wesentlich häufigere und relevantere Komplikation von Levodopa liegt in der Entstehung bzw. Verstärkung von Dyskinesien.

Standard-Levodopa-Präparate

Eine Anpassung von Intervallen und Einzeldosen von Standard-Levodopa-Präparaten als Management motorischer Komplikationen ist Teil der klinischen Praxis. Allerdings gibt es keine Level-I-Studien zu diesem routinemäßigen Einsatz von Levodopa.

Retard- bzw.

Slow-release-(CR)-Präparate

Retard- bzw. Slow-release-(CR)-Präparate können bei Wearing-off mitunter eine längere Wirkdauer als Einzeldosen von Levodopa-Präparaten mit konventioneller Galenik haben.

Evidenz aus klinischen Level-I-Studien: Die vorliegenden Vergleichsstudien waren meist klein und lassen aufgrund des Studiendesigns keine sicheren Aussagen zu. Im Allgemeinen zeigten sie aber keinen oder nur einen geringen diesbezüglichen Vorteil gegenüber Standard-Levodopa (Jankovic, 1989; Lieberman 1990, Ahlskog, Hut-

Tab. 1: Zugelassene Höchstdosen ausgewählter Medikamente

Dopaminagonisten		COMT-Hemmer	
Ropinirol	24 mg/Tag	Entacapon	200 mg zu jeder Levodopa-Dosis, bis 2000/Tag
Pramipexol	3,15 mg/Tag (Base)	Tolcapon	3-mal 100 mg, in Ausnahmefällen 3-mal 200 mg
Rotigotin	16 mg/Tag		
Cabergolin	3 mg/Tag		
MAO-Hemmer		Amantadin 300 (bis max. 600) mg/Tag	
Selegilin	10 mg/Tag		
Rasagilin	1 mg/Tag		

ton 1996, Feldman 1989, Sage 1988, Wolters 1996, UK Madopar Controlled Release Study Group 1989).

Die gastrointestinale Resorption dieser Präparate ist (um ca. 30 %) geringer und weniger zuverlässig als die von Standard-Levodopa-Präparaten, sodass gegebenenfalls die Dosis erhöht werden muss und der Effekt weniger gut kalkulierbar sein kann. Insgesamt haben diese Präparate die Hoffnungen auf eine klinisch relevante Glättung von Fluktuationen nicht erfüllt. Obwohl ein Nachweis eines diesbezüglichen Vorteils fehlt, werden Slow-release-Präparate in der Praxis manchmal spätabends zur Verbesserung der nächtlichen Motorik verwendet.

Lösliche Levodopa-Präparate

Lösliche Levodopa-Präparate haben in der Praxis den Vorteil eines rascheren und meist zuverlässigen Wirkungseintritts. Dies kann bei verzögertem Wirkeintritt von Standardpräparaten, zum Beispiel frühmorgendlich, oder auch bei plötzlich eintretenden Offs, unangenehmen Off-Symptomen und schmerzhaften Off-Dystonien von Vorteil sein. Die dazu durchgeführten Studien waren allerdings entweder zu klein, um diesen Effekt sicher nachzuweisen, oder sie verwendeten ein in Österreich nicht zugelassenes Dual-release-Präparat (Contin 1999, Descombes 2001).

Intrajeunale Levodopa-Dauerinfusion

Eine intrajeunale Levodopa-Dauerinfusion ist seit der Einführung eines Methylzellulosegels, das Levodopa hoch konzentriert (20 mg/ml) in Lösung hält, auch in der klinischen Praxis möglich. Die Applikation erfolgt mittels PEG-Sonde und einer durch die PEG ins Jejunum vorgeschobenen dünneren Sonde. Damit werden die bei Parkinson-PatientInnen häufig verzögerte Magenentleerung und die davon abhängige verminderte Levodopa-Aufnahme umgangen.

Evidenz aus klinischen Level-I-Studien: Kleine randomisierte Studien konnten gleichmäßigere Levodopa-Plasmaspiegel sowie eine signifikant bessere Wirkung auf Fluktuationen (Kurth 1993; Nyholm 2005) und Dyskinesien (Nyholm 2005) als unter oraler Therapie zeigen. Die einzigen bisher publizierten randomisierten Studien hatten allerdings sehr kleine PatientInnenzahlen (10 bzw. 24) und waren von kurzer Dauer (4 Tage bzw. 3 Wochen). Zudem verwendeten sie ein nasoduodenales Infusionssystem. Mehrere unkontrollierte Studien brachten Hinweise, dass die Verwendung als Monotherapie möglich ist und dass sich die mittlere tägliche Levodopa-Dosis nicht wesentlich von der oralen Levodopa-Therapie unterscheidet. Direkte Vergleichsstudien mit Apomorphinpumpe oder tiefer Hirnstimulation liegen nicht vor.

Verträglichkeit: Neuropsychiatrische Veränderungen sind möglich, einschließlich des Neuauftritts eines dopaminergen Dysregulationssyndroms (Raudino 2009). Die wichtigsten Nebenwirkungen sind aber lokale Probleme wie Sondendislokationen oder -diskonnektion und Infektionen bis zur Peritonitis. Zudem haben sich in den letzten Jahren Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Polyneuropathien ergeben, was zurzeit weiter untersucht wird. Das Pumpensystem ist relativ groß und aufwändig zu handhaben. Gute lokale Expertise und die Zusammenarbeit mit einer gastroenterologischen Abteilung sind erforderlich, um technischen Problemen rasch begegnen zu können.

Evidenzbasierte Schlussfolgerungen:

Levodopa behält auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien seine Wirksamkeit gegen die motorischen Kardinalsymptome des MP (Wirksamkeitsevidenzniveau A) bei im Vergleich zu anderen Parkinson-Medikamenten sehr guter Verträglichkeit, auch in höherem Alter und bei kognitiv eingeschränkten PatientInnen (Sicherheitsniveau

A). In der Phase motorischer Fluktuationen ist es wirksam gegen Off-Phasen, kann aber Dyskinesien auslösen oder verschlechtern. Es besteht eindeutiger klinischer Nutzen (A).

Das lösliche Präparat kann Off-Symptome rascher bessern als das Standardpräparat und kann als Notfallmedikation im Off oder zum rascheren Beenden des morgendlichen Off eingesetzt werden; aufgrund der limitierten Studienlage bestehen aber Wirksamkeitsevidenzniveau B und möglicher klinischer Nutzen (B) bei Sicherheitsniveau A.

Die derzeit verfügbaren Retardpräparate sind nicht wirksamer als Standardpräparate (A) und in der Verträglichkeit vergleichbar (A). Aufgrund ihrer unzuverlässigeren Resorption sind sie von eingeschränktem klinischem Nutzen (B).

Die intrajeunale Levodopa-Dauerinfusion mittels eines Pumpensystems ist wirksam gegen motorische Fluktuationen und gegen Dyskinesien (Wirksamkeitsevidenzniveau B), bringt aber ein gewisses Risiko an Nebenwirkungen mit sich, vor allem technische Probleme und lokale Infektionen, was ein spezialisiertes Setting und Monitoring voraussetzt (Sicherheitsniveau B, klinischer Nutzen B).

Dopaminagonisten

Die in Österreich zur Verfügung stehenden oral einzunehmenden Substanzen sind (in alphabetischer Reihenfolge) Bromocriptin, Cabergolin, Lisurid, Pramipexol und Ropinirol. Zur transdermalen Anwendung steht Rotigotin zur Verfügung, zur subkutanen Apomorphin.

Zudem sind sowohl von Ropinirol als auch von Pramipexol retardierte Präparate erhältlich. Diese gleichmäßiger wirkenden oralen Dopaminagonisten haben den theoretischen Vorteil einer noch weniger pulsatile Wirkung am Rezeptor verglichen mit konventionellen Dopaminagonisten. Klinisch besteht der Vorteil erhöhter PatientInnenbequemlichkeit und vermutlich besserer Compliance; die Auftitration ist wesentlich einfacher als mit den jeweiligen oralen Standardformulierungen.

Für alle oralen und transdermalen Agonisten stehen Wirksamkeitsdaten zur Verfügung. Die wenigen verfügbaren direkten Vergleichsstudien von Agonisten ergaben keine Hinweise auf wesentliche Unterschiede zwischen den Substanzen. Die Wirkstärke liegt bei allen oralen Dopaminagonisten unter der von Levodopa. Die Wahl

Tab. 2: Nebenwirkungsprofil von Dopaminagonisten im Vergleich zu Levodopa

1. Dopaminerge Nebenwirkungen mit etwa gleicher Häufigkeit wie unter Levodopa

- Übelkeit
- Erbrechen
- orthostatische Hypotension

2. Dopaminerge Nebenwirkungen mit größerer Häufigkeit als unter Levodopa

- Tagesmüdigkeit
- Halluzinose
- Impulskontrollstörungen

3. Nebenwirkungen, die unter Levodopa-Monotherapie nicht vorkommen

- Beinödeme
- retroperitoneale und pleuropulmonale Fibrosen (ergoline Agonisten)
- restriktive, kardiale Valvulopathien (Pergolid, Cabergolin, Bromocriptin)

Tab. 3: Ergoline Dopaminagonisten – Empfehlungen laut Österreichischer Parkinson Gesellschaft

1. Vor Therapiebeginn mit einem Ergot-Dopaminagonisten (Therapie zweiter Wahl bei Morbus Parkinson)

- Ausführliche Aufklärung über das Risiko einer Valvulopathie unter einem ergolinen Dopaminagonisten
- Kardiologische Basisuntersuchung inkl. Echokardiographie
- Bei vorbestehender Herzklappenpathologie sind ergoline Agonisten kontraindiziert

2. Maßnahmen unter laufender Therapie mit Ergot-Dopaminagonisten

- klinische Untersuchung mit Auskultation (halbjährlich bis jährlich)
- Transthorakale Echokardiographie (einmal jährlich)
- Sofortiges Umstellen auf eine alternative Therapieoption bei Verdacht auf fibrotische Valvulopathie unter ergolinen Dopaminagonisten.

eines bestimmten Agonisten richtet sich nach individueller Verträglichkeit und Wirksamkeit sowie dem PatientInnenwunsch nach oraler oder transdermalen Therapie.

Die einzelnen Agonisten, deren Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Verträglichkeit werden im Abschnitt früher MP beschrieben, mit Ausnahme von Apomorphin, das ausschließlich beim fortgeschrittenen MP zum Einsatz kommt.

Verträglichkeit: Beim Einsatz von Dopaminagonisten beim fortgeschrittenen MP gelten dieselben Grundsätze zu Sicherheit und Verträglichkeit wie beim frühen MP. Dies betrifft unter anderem das Beachten des Risikoprofils für Impulskontrollstörungen mit entsprechender Information der PatientInnen sowie das mögliche Auftreten von Müdigkeit, Tagesschläfrigkeit und ungeplantem Einschlafen mit Auswirkungen auf das Lenken eines Kraftfahrzeuges. Halluzinose, Psychose oder Verwirrheitszustände werden grundsätzlich mit zunehmendem Alter und längerer Krankheitsdauer häufiger, dies ist bei der Entscheidung für oder gegen Dopaminagonisten zu beachten.

Ein Sicherheitsaspekt, der bei PatientInnen mit fortgeschrittenem MP zusätzlich eine Rolle spielt, betrifft Dyskinesien. Auch wenn in mehreren der Agonistenstudien bei fluktuierenden PatientInnen keine signifikante Dyskinesiezunahme auftrat, ist klinisch relevant, dass durch Dopaminagonisten Dyskinesien grundsätzlich verstärkt werden oder überhaupt erstmals merkbar werden können.

Pramipexol

Evidenz aus klinischen Level-I-Studien: Fünf randomisierte, kontrollierte Studien mit einer Dauer von 11 Wochen bis 9 Monaten und mit PatientInnenzahlen zwischen 69 und 363 zeigten eine signifikant stärkere Abnahme der Off-Dauer unter Pramipexol als unter Placebo bei stabil mit Levodopa vorbehandelten PatientInnen mit Fluktuationen (Lieberman 1997, Pinter 1999, Guttman 1998, Wermuth 1998, Möller 2005). Die Reduktion in der täglichen Off-Dauer gegenüber dem Ausgangswert lagen bei 15, 28, 31 bzw. 36 % bzw. bei 2.5 Stunden (versus 10 Minuten unter Placebo; Möller 2005) und 2.8 Stunden (Placebo:

5,5 Minuten) in einer Vergleichsstudie zu Rotigotin, die unten näher beschrieben wird (Poewe 2007). Die Studie mit 363 PatientInnen (Möller 2005) fand im Vergleich zu Placebo keinen signifikanten Unterschied bezüglich Dyskinesien und eine signifikant deutlichere Besserung in den UPDRS-Teilen 2 (Aktivitäten des täglichen Lebens) und 3 (Motorik, im On). Die mittleren Dosen lagen zwischen 3,4 und 5 mg (als Salz angegeben).

Retardiertes Pramipexol: Eine 18-wöchige, randomisierte Studie bei 507 PatientInnen untersuchte retardiertes und Standard-Pramipexol im Vergleich zu Placebo und fand mit beiden Formulierungen vergleichsame Wirksamkeit und Verträglichkeit. In beiden Verum-Gruppen kam es zu einer im Vergleich zu Placebo stärkeren Besserung in den UPDRS-Teilen 2 und 3, die bei einer nach 33 Wochen untersuchten Subgruppe (249 PatientInnen) aufrechterhalten blieb. Die Off-Dauer wurde unter retardiertem Pramipexol um 2,1 Stunden täglich reduziert, unter Standard-Pramipexol um 2,5 Stunden und unter Placebo um 1,4 Stunden (Schapira 2011).

Evidenzbasierte Schlussfolgerungen: Pramipexol ist eine wirksame Substanz zur Behandlung motorischer Fluktuationen beim fortgeschrittenen MP (Wirksamkeit A) und klinisch nützlich (A). Die Standard-Formulation (3-mal täglich) und die Retard-Formulation (1-mal täglich) sind hinsichtlich Wirkung und Verträglichkeit äquivalent. Die Verträglichkeit und Sicherheit von Pramipexol erfordern keine spezielle Überwachung (Sicherheit A), jedoch sind PatientInnen auf die Nebenwirkungen von Müdigkeit und Tagesschläfrigkeit sowie von Impulskontrollstörungen besonders hinzuweisen.

Ropinirol

Evidenz aus klinischen Level-I-Studien: Vier randomisierte, placebokontrollierte Studien zur Therapie motorischer Fluktuationen wurden durchgeführt. Eine 3-monatige Studie mit 46 PatientInnen zeigte unter einer sehr niedrigen Dosis von 3,3 mg/Tag und einer nur 2-mal täglichen Gabe eine Reduktion der täglichen Off-Dauer um 44 % (24 % unter Placebo), diese Differenz war nur in der Per-Protocol-Population signifikant (Rascol 1996), es fand sich aber ein signifikanter Unterschied zu Placebo im klinischen Globaleindruck.

Tab. 4: Behandlung motorischer Fluktuationen

Substanz	Wirkungsnachweis Level	Sicherheit
Levodopa		
Standard	A	A
Löslich	B	A
CR	A	A
Kontinuierlich intrajejunal	B	B
COMT-Hemmer		
Entacapon	A	A
Tolcapon	A	B
MAO-Hemmer		
Rasagilin	A	A
Selegilin	U	A
Agonisten		
Pramipexol	A	A
Pramipexol Retard	A	A
Ropinirol	A	A
Ropinirol ER	A	A
Rotigotin	A	A
Apomorphin - Pumpe - Injektionen	U A	B A
Bromocriptin	B	B
Cabergolin	B	B
Substanz		
Amantadin	U	A
Anticholinergika	U	B

Tab. 5: Behandlung von Dyskinesien

Levodopa		
Kontinuierlich intrajejunal	B	B
Agonisten		
Apomorphin-Pumpe	U	B
Amantadin	A	A
Clozapin	B	B
Quetiapin	U	A

In einer 6-Monate-Studie mit 149 PatientInnen (Lieberman 1998), in der die mittlere Dosis nicht angegeben wurde, die erlaubte Höchstdosis aber bei 24 mg lag, wurde der primäre Endpunkt einer zumindest 20%igen Off-Zeit-Reduktion von signifikant mehr Ropinirol- (35 %) als Placebo-PatientInnen (13 %) erreicht. Auch die Levodopa-Reduktion war signifikant deutlicher im Ropinirol-Arm. Der klinische Gesamteindruck war bei 59 % der Ropinirol- versus 32 % der Placebo-PatientInnen gebessert.

Eine 40-wöchige Studie mit 948 PatientInnen verglich Ropinirol und den in Österreich nicht erhältlichen Agonisten Sumanolol mit Placebo. Im Ropinirol-Arm (mittlere Dosis 18 mg) fand sich eine signifikant ausgeprägtere Verbesserung in den UPDRS-Teilen 2 (Alltagsaktivitäten) und 3 (Motorik) und in der Off-Dauer. Die On-Dauer sowohl mit als auch ohne Dyskinesien nahm zu, hier wurde für den Unterschied zu Placebo das Signifikanzniveau nicht angegeben (Barone 2007).

Eine Studie zeigte bei 243 PatientInnen eine signifikant bessere Wirkung von Ropinirol auf UPDRS Teil 3 und Off-Dauer als unter Placebo. Allerdings waren auch PatientInnen ohne motorische Komplikationen eingeschlossen, ohne separate Analyse der Ergebnisse (Mizuno 2007).

Retardiertes Ropinirol: Eine placebokontrollierte 24-wöchige Studie mit 393 PatientInnen zeigte eine signifikante Verkürzung der Off-Dauer um 2,1 Stunden/Tag unter Ropinirol (mittlere Dosis: 18,8 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo (0,3 Stunden). Levodopa wurde unter Ropinirol um 278 mg/Tag (Placebo: 164 mg) reduziert. Die On-Dauer ohne störende Dyskinesien wurde nicht als Absolutdauer angeführt; der Prozentsatz verlängerte sich unter Ropinirol signifikant deutlicher. Die UPDRS-Motor-Scores verbesserten sich signifikant um 6,5 Punkte (Placebo: -1,7) (Pahwa 2007).

Evidenzbasierte Schlussfolgerungen: Ropinirol ist eine wirksame Substanz zur Therapie motorischer Fluktuationen beim fortgeschrittenen MP (Wirksamkeit A) und klinisch nützlich (A). Die Standard-Formulation (3-mal täglich) und die Retard-Formulation (1-mal täglich) sind hinsichtlich Wirkung und Verträglichkeit äquivalent. Verträglichkeit und Sicherheit von Ropinirol erfordern keine spezielle Überwachung (Sicherheit A), jedoch sind PatientInnen auf die Nebenwirkungen von Müdigkeit und Tagesschläfrigkeit sowie von Impulskontrollstörungen besonders hinzuweisen.

Rotigotin

Evidenz aus klinischen Level-I-Studien: Es wurden zwei placebokontrollierte, randomisierte Studien bei motorischen Fluktuationen durchgeführt, eine mit Pramipexol als aktivem Vergleichsarm (Poewe 2007).

Eine placebokontrollierte Studie untersuchte 351 PatientInnen über 28 Wochen, die Rotigotinarme erhielten Tagesdosen von 8 und 12 mg. Die Off-Dauer wurde signifikant um 2,7 bzw. 2,1 Stunden reduziert (Placebo: 0,9). Die Responderate, definiert als mindestens 30%-ige Off-Zeit-Reduktion, betrug in den Rotigotin-Armen im Mittel 56 % der PatientInnen (Placebo: 34,5 %). Im UPDRS Teil 3 (Motorik) zeigten sich unter beiden Dosierungen signifikant verbesserte Werte gegenüber Baseline. Die On-Zeit ohne störende Dyskinesien wurde um 3,5 bzw. 2,2 Stunden

verlängert, während sich die On-Dauer mit störenden Dyskinesien nicht signifikant änderte (LeWitt 2007).

Die Vergleichsstudie mit Pramipexol (mittlere Dosis 3,1 mg täglich) umfasste 506 PatientInnen und zeigte mit Rotigotin in einer mittleren Dosierung von 13 mg signifikante Besserungen von Off-Dauer (-2,5 vs. -2,8 unter Pramipexol vs. -0,9 Stunden unter Placebo) und On-Zeit ohne störende Dyskinesien sowie UPDRS-Motor-Scores (Poewe 2007). Die Responderaten lagen bei 60, 67 bzw. 35 %. Statistisch konnte eine Nichtunterlegenheit von Rotigotin gegenüber Pramipexol nachgewiesen werden.

Eine placebokontrollierte Studie mit 287 PatientInnen zeigte deutlich gebesserte motorische Werte nach dem Aufwachen unter Rotigotin verglichen mit Placebo (Trenkwalder 2011).

Evidenzbasierte Schlussfolgerungen: Rotigotin ist eine wirksame Substanz zur Therapie motorischer Fluktuationen beim fortgeschrittenen MP (Wirksamkeit A) und klinisch nützlich (A). Die Verträglichkeit und Sicherheit von Rotigotin erfordern keine spezielle Überwachung (Sicherheit A), jedoch sind PatientInnen auf die Nebenwirkungen von Müdigkeit und Tagesschläfrigkeit sowie von Impulskontrollstörungen hinzuweisen.

Cabergolin

Evidenz aus klinischen Level-I-Studien: Eine 6-monatige Studie mit 188 PatientInnen zeigte eine signifikant kürzere Off-Dauer und längere On-Dauer unter Cabergolin im Vergleich zu Placebo, wobei in der Publikation kaum Absolutwerte berichtet werden (Hutton 1996). Eine kleine, randomisierte Vergleichsstudie mit Bromocriptin (ohne Placeboarm) über 6 Monate zeigte jeweils signifikante Off-Dauer-Besserungen gegenüber den Ausgangswerten ohne signifikante Unterschiede zwischen den Substanzen (Inzelberg 1996).

Eine Vergleichsstudie von Cabergolin mit Entacapone (ohne Placeboarm) zeigte unter beiden Substanzen eine signifikante Off-Dauer-Reduktion gegenüber Baseline (um 3,7 vs. 3,8 Stunden); Nichtinferiorität konnte nicht nachgewiesen werden (Deuschl 2007).

Evidenzbasierte Schlussfolgerungen: Die Datenlage spricht für eine wahrscheinliche Wirksamkeit von Cabergolin auf motorische Fluktuationen, ist aber nicht ausreichend als sicherer

Nachweis (Wirksamkeit B). Es besteht ein erhöhtes Risiko von Herzklappenfibrosen mit der Erfordernis eines kardiologischen Monitorings (Sicherheit B). Letzteres schränkt den klinischen Nutzen von Cabergolin ein (klinischer Nutzen B).

Bromocriptin

Bromocriptin ist der älteste noch in Verwendung stehende Dopaminagonist.

Evidenz aus klinischen Level-I-Studien: Die meisten Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit gegen motorische Fluktuationen waren eher klein (20 bis 247 PatientInnen) und verwendeten nicht heute übliche Studiendesigns. Die Studien, die einen anderen Dopaminagonisten als Komparator verwendeten, wurden unter dem jeweils anderen Agonisten behandelt: Pramipexol (Guttman 1998), Cabergolin (Inzelberg 1996), Pergolid (Mizuno 1995), eine Vergleichsstudie mit Tolcapone (Tolcapone Study Group 1999) im Abschnitt COMT-Hemmer. In allen Studien fand sich im jeweiligen Bromocriptinarm eine signifikante Besserung gegenüber dem Ausgangswert, das Signifikanzniveau im Vergleich zum Placeboarm wurde nicht in allen Studien angegeben. Insgesamt acht, zum Großteil aus den 1970er- und '80er-Jahren stammende Studien hatten einen Placeboarm und schlossen zumindest zum Teil PatientInnen mit Fluktuationen ein. Ein Cochrane-Review (van Hilten 2000) fasst die Limitation dieser Studien zusammen (z. B. fehlende Angaben zu Assessmentmethoden oder zu allfälliger Signifikanz von Unterschieden, fehlende Ergebnisse zur ersten Therapiephase in Cross-over-Studien).

Evidenzbasierte Schlussfolgerungen: In Zusammenschau mit den Ergebnissen der Studien mit aktivem Komparator ergeben sich trotz eingeschränkter Schlussfolgerungen aus den Placeboarmstudien Hinweise auf eine Wirksamkeit von Bromocriptin auf motorische Komplikationen (Wirksamkeit B). Es besteht ein erhöhtes Risiko von Herzklappenfibrosen mit der Erfordernis eines kardiologischen Monitorings (Sicherheit B). Letzteres schränkt den klinischen Nutzen von Bromocriptin ein (B).

Pergolid

Pergolid ist seit Kurzem wegen des deutlich erhöhten Risikos für Herzklappenfibrosen in Österreich nicht mehr im Handel.

Evidenz aus klinischen Level-I-Studien: Eine 6-monatige Studie mit 376 PatientInnen zeigte in einer mittleren Dosierung von 2,94 mg/Tag eine signifikant stärkere Off-Dauer-Reduktion (von 5,6 Stunden auf 3,8 Stunden) im Vergleich zu Placebo (5,2 auf 5,0 Stunden). Die Levodopa-Dosis konnte um 25 % vs. 5 % reduziert werden (Olanow 1994). In einer 8-wöchigen Studie mit 192 PatientInnen kam es im Pergolid-Arm (2,25 mg/Tag) zu einer vergleichbaren Besserung auf einer von den Autoren entworfenen Wearing-off-Skala wie unter 22,5 mg Bromocriptin; die Änderung gegenüber dem Ausgangswert war jeweils signifikant (Mizuno 1995).

Apomorphin

Apomorphin ist der älteste Dopaminagonist und wurde Parkinson-PatientInnen erstmals 1951 verabreicht. Es ist das einzige Medikament, dessen Wirkstärke auf die motorischen Parkinson-Symptome der von Levodopa entspricht. Apomorphin ist ein chemisches Derivat von Morphin ohne dessen morphintypische Wirkungen und hat Affinität zu Dopaminrezeptoren der D1- und D2-Rezeptor-Familien. Wegen seiner geringen Bioverfügbarkeit kann es nicht oral verabreicht werden; bei subkutaner Injektion erreicht die Bioverfügbarkeit fast 100 %. Der Wirkungseintritt einer einzelnen Dosis ist mit 5–15 Minuten wesentlich schneller als bei Levodopa, während die Wirkdauer kürzer ist und im Mittel 40 Minuten beträgt.

Intermittierende Apomorphin-Injektionstherapie: Die intermittierende subkutane Injektionstherapie erfolgt normalerweise mit einem vorgefüllten Pen und kann zu schneller Beendigung eines Offs führen. Diese Therapieform eignet sich für PatientInnen, die trotz Optimierung der oralen bzw. transdermalen Medikamente hindernde und rasch oder unerwartet auftretende Offs aufweisen, die Offs von anderen Symptomen, vor allem Dyskinesien, sicher unterscheiden können und die sich im Off Injektionen verabreichen können oder eine Betreuungsperson haben, die dazu in der Lage ist. Apomorphin kann außerdem bei nichtmotorischen Off-Symptomen, wie z. B. Schmerzen und Angst, eingesetzt werden und ist bei manchen PatientInnen mit morgendlicher Off-Dystonie eine Option (als Alternative zu löslichem Levodopa).

Evidenz aus klinischen Level-I-Studien: Die Wirkung von Apomorphininjektionen auf die Parkinson-Symptomatik wurde placebokontrolliert nachgewiesen: Eine vierwöchige Studie mit 29 PatientInnen zeigte unter Apomorphin-Injektionen (mittlere Dosis 5,4 mg) eine signifikante Reduktion der Off-Dauer um 34 %, entsprechend 2 Stunden, und ein erfolgreiches Ansprechen bei 95 % der PatientInnen (gegenüber 23 % mit Placebo), allerdings nahmen Dyskinesien unter Apomorphin um 35 % zu (Placebo: 11 %) (Dewey 2001).

Länger dauernde, aber offene Studien zeigten unter intermittierender Injektionstherapie eine Verringerung der täglichen Off-Dauer um bis zu 50 % (Deleu 2004).

Praktisches Vorgehen: Bei der Auswahl und Beratung von PatientInnen ist zu beachten, dass der beste zu erwartende motorische Effekt dem besten Levodopa-Ansprechen entspricht. Wichtig für die Entscheidung zur Therapie ist daher, dass im Regelfall PatientInnen, die im On Dyskinesien haben, auch auf Apomorphin-Einzelinjektionen ähnliche Dyskinesien zeigen. Zur Einstellung erfolgt zunächst ein Apomorphin-Challenge-Test zur Ermittlung von Schwellenwert und wirksamer Dosis und zur Beobachtung eventueller Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, orthostatische Hypotonie, Verwirrtheit, Somnolenz). Die mittlere Dosis für Einzelinjektionen beträgt 3–5 mg. Mindestens 3 Tage vor jeder Apomorphinbehandlung (Injektionen, Pumpe oder auch diagnostischer Test) muss Domperidon (3-mal 20 mg) begonnen werden, um dopaminergen Nebenwirkungen entgegenzuwirken. Domperidon kann zu QT-Zeitverlängerung führen. Im Lauf der Therapie mit Apomorphin kann Domperidon in den meisten Fällen wieder abgesetzt oder zumindest reduziert werden.

Kontinuierliche subkutane

Apomorphin-Pumpentherapie:

Evidenz aus klinischen Level-I-Studien: Bislang wurden zur kontinuierlichen subkutanen Infusion von Apomorphin (während der Wachphase der PatientInnen) noch keine randomisierten Studien durchgeführt. Daher werden hier Studien niedrigeren Levels herangezogen.

Mehrere offene Studien mit bis zu 4 Jahren Dauer zeigten aber eine Verringerung der täglichen Off-Zeit um bis zu 80 % im Vergleich zum

Ausgangswert. Die Apomorphinpumpe stellt für PatientInnen mit schweren motorischen Fluktuationen eine Option dar. Darüber hinaus haben mehrere offene Studien eine antidyskinetische Wirkung gezeigt (33–83%ige Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert). Diese scheint nach der bisherigen Datenlage bei denjenigen PatientInnen am deutlichsten, deren orale Therapie reduziert oder im Idealfall ganz abgesetzt werden kann, sodass orale Medikamente nur am Morgen und am späten Abend angewendet werden (Colzi 1998, Manson 2002, Stocchi 2001, Kanowsky 2002, Katzenschlager 2005, Garcia 2008). Nicht alle Studien zeigten einen antidyskinetischen Effekt, was möglicherweise zumindest zum Teil mit einer Anwendung von Apomorphin als Add-on zu weiterlaufender oraler Medikation ohne entsprechende Levodopa-Reduktion in Zusammenhang stehen könnte (Antonini 2011). Auch ein antidyskinetischer Effekt dieser Methode wurde bisher noch nicht in randomisierten Studien überprüft, könnte aber im Zusammenhang mit einer gleichmäßigeren Verabreichung und Rezeptorstimulation stehen. Deshalb sollte es Ziel bei dyskinetischen PatientInnen sein, tagsüber möglichst auf orale Medikamente zu verzichten. Dies macht entsprechend hohe Flussraten erforderlich. Studien, die Apomorphin mit dem Ziel einer derartigen weitgehenden Monotherapie einsetzten, benötigten eine mittlere Tagesdosis von ca. 100 mg. Die erforderlichen Dosen bleiben nach bisherigen Erfahrungen auch nach jahrelanger Anwendung im Wesentlichen stabil. Üblicherweise läuft die Pumpe für ca. 14–16 Stunden tagsüber, allerdings profitieren einzelne PatientInnen mit ausgeprägten nächtlichen Offs von einer 24-stündigen Gabe.

Ein Vorteil der Methode besteht im geringen Invasivitätsgrad, sodass ein Absetzen jederzeit möglich ist.

Verträglichkeit: Zu den Nebenwirkungen der kontinuierlichen Apomorphinbehandlung gehören dopaminerge Effekte wie Übelkeit, Erbrechen, orthostatische Hypotonie, Beinödeme oder Somnolenz. Die Bildung von Hautknötchen an den Einstichstellen ist sehr häufig, normalerweise aber mild. Selten treten Hautprobleme wie Abszesse oder Ulcera auf. Gelegentlich können ausgedehnte Knötchen die verlässliche Resorption von Apomorphin beeinträchtigen. Eine hämolytische

Anämie ist selten, es werden jedoch regelmäßige Kontrollen von Blutbild, LDH und Haptoglobin empfohlen. Der Coombs-Test kann bei 6–12,5 % der PatientInnen positiv werden, dies macht keinen Therapieabbruch erforderlich und kann reversibel sein. Wie bei anderen Agonisten können Impulskontrollstörungen wie Spielsucht, Hypersexualität oder impulsives Einkaufen oder Essen auftreten. Diesbezüglich ist wie bei jeder Neueinstellung auf Agonisten das individuelle Risikoprofil zu erheben und auf die Möglichkeit dieser Nebenwirkung aufmerksam zu machen. Auch ein dopaminerges Dysregulationssyndrom im Sinn einer Substanzabhängigkeit mit Verhaltensstörungen kann, wie auch unter höher dosierter Levodopa-Therapie, auftreten. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind Verwirrtheit oder Halluzinationen. Offene Studien, die PatientInnen unter Apomorphinpumpe zum Beispiel mit PatientInnen nach tiefer Hirnstimulation verglichen, geben Hinweise darauf, dass sich neuropsychiatrische Probleme im Vergleich zum Ausgangswert nicht verschlechtern, die Schlussfolgerungen sind jedoch begrenzt, da keine randomisierten Studien zur Verfügung stehen (Alegret 2004, de Gaspari 2006, Morgante 2009).

Evidenzbasierte Schlussfolgerungen: Apomorphin ist der stärkste Dopaminagonist mit sehr raschem Wirkungseintritt nach subkutaner Injektion. Für die Einzelinjektionstherapie besteht der Nachweis einer Wirksamkeit auf Offs (Wirksamkeit A). An Nebenwirkungen können Übelkeit, Müdigkeit, orthostatische Dysregulation und vermehrte Dyskinesien auftreten; spezialisiertes Monitoring ist nicht erforderlich (Sicherheit A). Es besteht klinischer Nutzen (A).

Für die subkutane Pumpentherapie fehlen Level-I-Studien. Zahlreiche unkontrollierte Studien mit bis zu vier Jahren Beobachtungsdauer zeigen Hinweise auf eine Wirksamkeit auf die Off-Dauer und auf Dyskinesien (Wirksamkeit U). Die Pumpentherapie ist reversibel, an Nebenwirkungen können Übelkeit, Müdigkeit, orthostatische Dysregulation, Hautveränderungen und selten hämolytische Anämie auftreten. Die Datenlage zu neuropsychiatrischen Nebenwirkungen ist nicht ausreichend (Sicherheit B). Ein klinischer Nutzen ist sehr wahrscheinlich, muss aber durch randomisierte, kontrollierte Studien erhärtet werden (B).

COMT-Hemmer

COMT-Hemmer wirken über die Blockade eines der peripheren Abbauege von Levodopa, die Catechol-O-Methyl-Transferase, und bewirken dadurch eine längere Verfügbarkeit von Levodopa. Während sich die Halbwertszeit um 30 bis 50 % verlängert, kommt es zu keiner Verzögerung des Wirkungseintritts und nur zu einer geringen Erhöhung der Maximalspiegel.

Entacapon

Entacapon hat eine ähnliche Wirkdauer wie Levodopa von 1,5–2 Stunden und wird daher immer zeitgleich mit einer Levodopa-Dosis in einer Dosis von 200 mg verabreicht.

Evidenz aus klinischen Level-I-Studien: Die Verlängerung der Wirkdauer von Levodopa bewirkt bei PatientInnen mit Fluktuationen einen Ausgleich der Schwankungen, was in vier placebokontrollierten 6-Monats-Studien und einer 1-Jahres-Studie gezeigt werden konnte. Diese Level-I-Studien inkludierten zwischen 171 und 260 PatientInnen mit motorischen Fluktuationen. Die Levodopa-Dosis konnte in den meisten Studien während der ersten Wochen angepasst werden, und wo dies berichtet wurde, war die Levodopa-Dosis am Studienende um 12 % niedriger als zu Beginn (Rinne 1998), oder die Steigerung war signifikant geringer als unter Placebo (Brooks 2008). Die On-Dauer wurde um 1–1,7 Stunden täglich verlängert und die Off-Dauer um 1,1–1,5 Stunden verkürzt (Poewe 2002, Brooks 2008, Rinne 1998, Parkinson Study Group 1997). Auch Motorik (UPDRS 3) und Alltagsfähigkeiten (UPDRS 2) im On wurden signifikant gebessert (Parkinson Study Group 1997, Poewe 2002). Eine Studie mit nur eingeschränkt berichteten Absolutresultaten fand eine Off-Reduktion unter Entacapon und Placebo ohne signifikante Unterschiede und eine signifikante Besserung des UPDRS-Scores für Fluktuationen unter Entacapon (Reichmann 2005). Eine weitere placebokontrollierte Studie fand sowohl mit 100 als auch mit 200 mg Entacapon signifikante Off-Dauer-Reduktion (Mizuno 2007), während eine kurze weitere Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen Entacapon und Placebo berichtete (Fung 2009). In der LARGO-Studie diente Entacapon als aktiver Vergleichsarm und zeigte eine mit Rasagilin vergleichbare und gegenüber Placebo signifikant

ausgeprägtere Off-Dauer-Reduktion (Rascol 2005).

Verträglichkeit: Unerwünschte Wirkungen umfassen eine verstärkte Levodopa-Wirkung: Übelkeit, Orthostaseneigung, Zunahme oder Neuauftreten von Dyskinesien oder neuropsychiatrischen Problemen. Die zweite Gruppe an möglichen Nebenwirkungen ist substanzspezifisch. Diarrhö kann auftreten und ist meist vorübergehend, bei 3–4 % macht sie jedoch ein Absetzen von Entacapon erforderlich. Beim Großteil der PatientInnen tritt orange Harnverfärbung auf, die gelegentlich als störend empfunden wird.

Tolcapon

Dieser COMT-Hemmer hat eine längere Halbwertszeit als Entacapon und wird 3-mal täglich eingenommen, unabhängig von den Levodopa-Einnahmezeiten.

Evidenz aus klinischen Level-I-Studien: Es wurden vier randomisierte placebokontrollierte Studien mit Tolcapon mit 154 bis 202 PatientInnen durchgeführt, die Studiendauer lag bei 6 Wochen bis 3 Monaten (Rajput 1997, Kurth 1997; Myllala 1997, Baas 1997). Dabei zeigte sich in allen Studien eine signifikante Reduktion der täglichen Off-Dauer unter folgenden Dosierungen: 3-mal 200 mg (Rajput 1997, Baas 1997, Kurth 1997, Myllala 1997), 3-mal 50 und 400 mg (Myllala 1997, Kurth 1997). Eine Studie fand unter 3-mal 100 mg eine Off-Reduktion um 2,3 Stunden, die aber nicht signifikant war im Vergleich zu Placebo (Baas 1997). Die erzielten Verkürzungen der Off-Zeit lagen zwischen 1,5 und 3,25 Stunden (nicht placebobereinigt). In zwei Studien wurden nur prozentuelle Veränderungen angegeben, diese lagen zwischen 26 (Baas 1997) und 39 % (Myllala 1997). Die 400-mg-Einzel-Dosierung zeigte gegenüber 200 mg keine weitere Steigerung der Wirksamkeit. Alle Studien zeigten auch deutliche Reduktionen in der Levodopa-Dosis zwischen 79 und 207 mg/Tag.

Eine offene, randomisierte Vergleichsstudie mit Bromocriptin (Maximaldosis 30 mg) versus Tolcapon (3-mal 200 mg) bei 146 PatientInnen ergab nach 8 Wochen in beiden Armen eine jeweils signifikante Besserung bei On- und Off-Zeiten und motorischen UPDRS-Werten. Allerdings konnte die Levodopa-Dosis im Tolcapon-Arm signifikant deutlicher reduziert werden, nämlich um 124 mg (16,5

%) gegenüber 30 mg (4 %) im Placeboarm (Tolcapone Study Group 1999).

Direkte Vergleichsstudien mit Entacapon gibt es nicht, allerdings hat ein Review (Lees 2008) Hinweise auf ausgeprägtere Effekte in Bezug auf eine Verlängerung der On-Dauer und Verkürzung der Off-Dauer im Vergleich zu Entacapon ergeben. In einer Level-I-Studie wurden 150 PatientInnen, die trotz Einstellung auf Entacapon weiter an Fluktuationen litten, randomisiert auf Entacapon oder Tolcapon 3-mal 100 mg/Tag umgestellt. Nach einer verblindeten Beobachtung über 3 Wochen ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Off-Zeit-Reduktion, jedoch ein Vorteil für Tolcapon in einigen sekundären Endpunkten (On-Zeit-Verlängerung, mindestens mäßiggradige Besserung in der globalen klinischen Einschätzung) (Tolcapone Study Group 2007).

Verträglichkeit: Die EU-Zulassung von Tolcapon war eine Zeitlang suspendiert aufgrund von seltener, aber in drei Fällen letaler Hepatotoxizität. Unter Einhaltung regelmäßiger Kontrollen der Leberfunktionsparameter ist eine Verschreibung bei PatientInnen, die auf Entacapon nicht ausreichend ansprechen, wieder möglich. Leberwertkontrollen müssen vor der Einstellung erfolgen, danach während des ersten Behandlungsjahres alle 2 Wochen, während der folgenden 6 Monate alle 4 Wochen und danach alle 8 Wochen; das Medikament muss bei einmaligem Überschreiten eines Grenzwertes abgesetzt werden. Das sonstige Nebenwirkungsprofil entspricht jenem von Entacapon.

Evidenzbasierte Schlussfolgerungen: Für die COMT-Hemmer Entacapon und Tolcapon liegt Evidenz aus mehreren Level-I-Studie für eine Wirksamkeit gegen motorische Fluktuationen vor (Wirksamkeit A). Dyskinesien können verstärkt werden. Unter Tolcapon kann selten Hepatotoxizität auftreten, was ein spezielles Monitoring der Leberfunktionsparameter erforderlich macht (Sicherheit B), dies ist bei Entacapon nicht erforderlich (Sicherheit A). Der klinische Nutzen ist für Entacapon gegeben (A), für Tolcapon ist der klinische Nutzen durch die Notwendigkeit des Leberfunktionsmonitoring eingeschränkt (B).

Amantadin

Zu Pharmakokinetik und Verträglichkeit wird auf den Abschnitt früher MP verwiesen. Der Nachweis

antidyskinetischer Effekte hat das Interesse an der Substanz in den letzten Jahren belebt.

Die Wirksamkeit auf die motorischen Parkinson-Symptome wurde vor allem in älteren Studien untersucht.

Evidenz aus klinischen Level-I-Studien: Eine Level-I-Studie (Thomas 2004) hatte als Hauptzielkriterium Dyskinesien und zeigte zwar numerisch eine Off-Dauer-Reduktion und eine Verlängerung der On-Dauer, eine allfällige Signifikanz dieser Änderungen wurde jedoch nicht angeführt, sodass ein sicherer Nachweis aussteht.

Mehrere kleinere randomisierte, kontrollierte Studien zeigten eine signifikante Reduktion von Dyskinesien um bis zu 50 %. Dieser Effekt trat sowohl unter oraler Gabe (300 mg täglich) als auch unter i. v. Infusionen auf (Luginger 2000, Verhagen Metman 1998). Eine randomisierte placebokontrollierte Absetzstudie bei 32 PatientInnen, die seit mindestens einem Jahr (Durchschnitt: 4,8 Jahre) zur Behandlung von Dyskinesien auf Amantadin eingestellt waren, zeigte in der Placebo-Gruppe (also nach Absetzen von Amantadin) eine signifikante Zunahme der Dyskinesien gegenüber Baseline, nicht aber bei jenen PatientInnen, die weiterhin Amantadin einnahmen (Wolf 2010). Amantadin nimmt somit insofern eine gewisse Sonderstellung ein, als es sich dabei um die einzige orale Substanz handelt, die zu einer signifikanten Reduktion von Dyskinesien führen kann, ohne gleichzeitig die Motorik zu verschlechtern. Dies hat zur Empfehlung geführt, bei PatientInnen ohne Kontraindikation einen Therapieversuch mit Amantadin durchzuführen, bevor invasive Methoden (Pumpen oder Operation) erwogen werden.

Darüber hinaus bietet die parenterale Verabreichbarkeit von Amantadin einen Vorteil in Situationen, in denen eine orale Parkinson-Therapie nicht möglich ist (akute Schluckstörung, perioperativ, Eingriffe am Gastrointestinaltrakt).

Verträglichkeit: Dazu wird auf den Abschnitt früher MP verwiesen. Beim Einsatz beim fortgeschrittenen MP ist zu bedenken, dass das Risiko neuropsychiatrischer Nebenwirkungen grundsätzlich bei älteren PatientInnen und bei PatientInnen mit kognitiver Einschränkung erhöht ist.

Evidenzbasierte Schlussfolgerungen: Für Amantadin bestehen Hinweise auf, aber kein

Nachweis für eine Wirksamkeit auf motorische Fluktuationen (Wirksamkeit U). Mehrere randomisierte, placebokontrollierte, aber relativ kleine Level-I-Studien zeigten eine Wirksamkeit gegen Dyskinesien, die in einer Level-I-Studie über zumindest ein Jahr aufrecht erhalten blieb (Wirksamkeit A). Amantadin kann vor allem bei älteren und bei kognitiv eingeschränkten PatientInnen Verwirrtheit und Halluzinose auslösen. Darüber hinaus ist kein spezielles Sicherheitsmonitoring erforderlich (Sicherheit A). Es besteht klinischer Nutzen in der Anwendung gegen Dyskinesien (A) und offener Nutzen in der Anwendung gegen Fluktuationen (U).

Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer)

Zu Pharmakokinetik und Verträglichkeit wird auf den Abschnitt früher MP verwiesen.

Selegilin

Evidenz aus klinischen Level-I-Studien: Die sublingual lösliche Form ist seit Kurzem nicht mehr erhältlich, wurde aber als einziges Selegilinpräparat bei motorischen Fluktuationen untersucht: Zwei – relativ kleine – placebokontrollierte, randomisierte Studien wurden durchgeführt. In einer (Waters 2004) wurde bei 140 PatientInnen Selegilin (1,25 mg/Tag, nach 6 Wochen 2,5 mg/Tag) mit Placebo verglichen; nach 10 und 12 Wochen fanden sich eine signifikante Reduktion der täglichen Off-Dauer um 2,2 Stunden (gegenüber 26 Minuten unter Placebo) und eine signifikante Verlängerung der On-Zeit ohne Dyskinesien. In einer zweiten Studie mit 150 PatientInnen, die dasselbe Design verwendete (Ondo 2007), fand sich allerdings keine Änderung in der Off-Zeit. Somit lassen sich keine sicheren Schlüsse auf die Wirksamkeit von Selegilin auf motorische Fluktuationen ziehen.

Rasagilin

Rasagilin ist die neuere Substanz und weist auf Studien, die heutigen Standards in Bezug auf Design und Größe entsprechen, eine robustere Datenlage auf.

Evidenz aus klinischen Level-I-Studien: Neben einer kleineren, 12-wöchigen randomisierten Studie, die mit 0,5, 1 und 2 mg Rasagilin signifikante Off-Dauer-Verkürzungen im Vergleich zu

Placebo gezeigt hatte (Rabey 2000), existieren zwei große placebokontrollierte Studien zu Rasagilin als Add-on zu Levodopa bei PatientInnen mit motorischen Fluktuationen: Eine Studie verglich Rasagilin 0,5 mg und 1 mg/Tag mit Placebo bei 472 PatientInnen (PRESTO-Studie; Parkinson Study Group 2005). Beide Dosen führten zu einer signifikant verkürzten Off-Dauer (um 0,9 Stunden verglichen mit Placebo unter 1 mg), zu einer signifikanten Verbesserung im UPDRS Motor-Score 3 (-2,9 placebobereinigte Punkte unter 1 mg/Tag) sowie zu einer signifikant verlängerten On-Dauer ohne Dyskinesien. Allerdings war der Dyskinesie-Subscore des UPDRS unter 1 mg signifikant höher. Eine weitere große Studie (687 PatientInnen) hatte neben einem Placeboarm einen aktiven Vergleichsarm und zeigte eine vergleichbare Wirksamkeit auf die Off-Dauer von Rasagilin (1 mg/Tag; Verkürzung um 0,78 Stunden) und Entacapon (-0,8 Stunden) (LARGO-Studie; Rascol 2006). Die On-Zeit ohne störende Dyskinesien wurde mit Rasagilin um 0,82 Stunden verlängert. Der Motor-UPDRS-Score im On wurde unter Rasagilin ebenfalls signifikant (um 2,94 Punkte) im Vergleich zu Placebo verbessert. Diese Studie war nicht ausreichend gepowert, um einen statistischen Vergleich der beiden aktiven Behandlungsarme zu ermöglichen.

Verträglichkeit: Hier wird auf den Abschnitt früher MP verwiesen. In den Studien zum Einsatz beim fortgeschrittenen MP war das Nebenwirkungsprofil von Rasagilin sehr günstig. Dopaminerge Nebenwirkungen wie Übelkeit, Hypotonie, Müdigkeit oder Halluzinose wurden nicht häufiger beobachtet als unter Placebo. Allerdings zeigte eine Studie (PRESTO; Parkinson Study Group 2005) eine signifikante Zunahme der On-Dauer mit Dyskinesien im Vergleich zu Placebo. Diesem Effekt kann in manchen Fällen durch eine Levodopa-Reduktion entgegenge wirkt werden.

Zwei Reviews fanden keinen Unterschied in der Verträglichkeit zwischen jüngeren und älteren Parkinson-PatientInnen (Goetz 2006; Perez 2011). Eine Studie, die kognitive und Verhaltensresultate in der TEMPO- und der PRESTO-Studie analysierte, fand keine Verschlechterung in diesen Bereichen unter Rasagilin (Elmer 2006). Beide Ergebnisse sind von klinischer Bedeutung für den Einsatz von Rasagilin bei älteren und bei kognitiv beeinträchtigten PatientInnen.

Evidenzbasierte Schlussfolgerungen: Die Datenlage lässt keine sicheren Schlüsse auf eine Wirksamkeit von Selegilin bei motorischen Fluktuationen zu (Wirksamkeit U). Rasagilin ist gegen motorische Komplikationen wirksam (Wirksamkeit A). Selegilin und Rasagilin sind gut verträglich und eine Therapie erfordert keine speziellen Überwachungsmaßnahmen (Sicherheit A). Somit besteht für Rasagilin in der Anwendung bei motorischen Fluktuationen klinischer Nutzen (A), für Selegilin muss dies offen bleiben (U).

Anticholinergika

Zu Pharmakokinetik und Verträglichkeit wird auf den Abschnitt früher MP verwiesen. Beim Einsatz bei PatientInnen mit fortgeschrittenem MP ist das Verträglichkeitsprofil, insbesondere neuropsychiatrische Verschlechterung, besonders zu bedenken. Zudem wurden Neuaufreten und Zunahme von Dyskinesien unter Anticholinergika beobachtet (Katzenschlager 2003).

Evidenz aus klinischen Level-I-Studien: Die existierenden Studien datieren zum größten Teil aus einer Zeit vor heute gültigen Standards, weshalb nur limitierte Schlüsse möglich sind. Die Datenlage belegt ausreichend die motorische Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo (als Monotherapie oder als Add-on zu Levodopa). Es liegen jedoch keine Daten zum Effekt auf motorische Komplikationen vor.

Evidenzbasierte Schlussfolgerungen: Zu Anticholinergika liegen keine Daten zum Einsatz bei motorischen Komplikationen vor (Wirksamkeit U). Verträglichkeitseinschränkungen, vor allem im neuropsychiatrischen Bereich, sind bei älteren PatientInnen besonders zu beachten (Sicherheit B). Aus beiden Gründen ist der klinische Nutzen in der Anwendung beim fortgeschrittenen MP deutlich limitiert (B).

Andere Substanzen

Atypische Neuroleptika

Clozapin: Einige unkontrollierte Studien mit dem atypischen Neuroleptikum Clozapin ergaben eine Reduktion des Schweregrades von Dyskinesien um ca. 50 % ohne motorische Verschlechterung (Bennett 1993, Arevalo 1993). Der genaue Wirkmechanismus ist derzeit

nicht geklärt. Die Besetzung dopaminerger Rezeptoren dürfte eine Rolle spielen, allerdings hat die Substanz auch Effekte an zahlreichen anderen Rezeptoren, wie Serotonin- und Muskarinrezeptoren. Da bei Anwendung von Clozapin in der Psychiatrie und bei der Parkinson-Psychose ein geringes Risiko von motorischen Nebenwirkungen besteht, wurde Clozapin weiteruntersucht.

Evidenz aus klinischen Level-I-Studien: Eine 10-wöchige randomisierte Level-I-Studie untersuchte bei 50 PatientInnen Clozapin in einer Dosierung von knapp 40 mg im Vergleich zu Placebo (Durif 2004). In der aktiven Behandlungsgruppe zeigte sich eine Reduktion der On-Dauer mit Dyskinesien um 1,7 Stunden, in der Placebogruppe eine Zunahme um 0,74 Stunden ($p = 0,0003$), jeweils ohne wesentliche Änderung in der gesamten On-Dauer oder in den motorischen UPDRS-Werten im On und im Off. In einem Levodopa-Challenge-Test fand sich unter Clozapin eine signifikante Reduktion der Dyskinesien in Ruhe, nicht aber unter Aktivierung (Kopfrechnen), was die klinische Bedeutung des nachgewiesenen dyskinesiereduzierenden Effektes möglicherweise relativiert. Sieben Placebo- und fünf Clozapin-PatientInnen beendeten die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Wirkungen; Leukopenie trat nicht auf.

Die klinische Anwendung ist durch das Risiko einer Leukopenie (in ca. 1 %) eingeschränkt. Wie bei der Behandlung des sonst therapierefraktären Parkinson-Tremors kann Sedierung durch Clozapin-Gabe während des Tages therapielimitierend sein.

Quetiapin, Olanzapin: Andere atypische Neuroleptika wurden ebenfalls in placebokontrollierten Studien im Hinblick auf die Wirkung gegen Dyskinesien untersucht: Quetiapin führte in einer kleinen Level-I-Studie in niedriger Dosierung (25 mg) zu keiner signifikanten Dyskiesiereduktion, in einer (offenen verabreichten) Dosis von 50 mg zu störender Sedierung (Katzenschlager 2004). Eine Level-I-Studie mit Olanzapin musste wegen intolerabler motorischer Verschlechterung vorzeitig abgebrochen werden (Manson 2000).

Evidenzbasierte Schlussfolgerungen: Die vorliegenden Daten geben Hinweise auf, sind aber nicht ausreichend als Nachweis für eine Wirk-

samkeit von Clozapin auf Dyskinesien beim MP (Wirksamkeit U). Das Risiko einer Leukopenie erfordert regelmäßige Blutbildkontrollen (Sicherheit B). Die Substanz ist in Österreich für die Behandlung des MP nicht zugelassen. Für andere atypische Neuroleptika besteht kein Wirksamkeitsnachweis (Wirksamkeit Quetiapin U, Olanzapin C).

Zonisamid: Das Antiepileptikum Zonisamid ist in Japan, nicht aber in Österreich in der Indikation MP zugelassen. Der Wirkmechanismus ist nicht geklärt und könnte eine vermehrte Dopaminsynthese oder Hemmung von Glutamatfreisetzung oder MAO beinhalten.

Evidenz aus klinischen Level-I-Studien: Eine randomisierte Studie mit 347 PatientInnen zeigte einen signifikanten Effekt in Bezug auf UPDRS Teil 3 und auch auf den sekundären Endpunkt, Off-Dauer, im Vergleich zu Placebo, wobei Dyskinesien nicht zunahmten (Murata 2007).

Verträglichkeit: Die häufigsten Nebenwirkungen waren Somnolenz, Apathie und gastrointestinale Symptome.

Evidenzbasierte Schlussfolgerungen: Die vorliegenden Daten geben Hinweise auf, sind aber nicht ausreichend als Nachweis für eine Wirksamkeit auf motorische Fluktuationen beim fortgeschrittenen MP (Wirksamkeit U). Das Verträglichkeitsprofil entspricht dem aus der Anwendung in der Epilepsitherapie bekannten und erfordert kein spezielles Monitoring (Sicherheit A). Der klinische Nutzen muss offen bleiben (U). Die Substanz ist in Österreich für die Behandlung des MP nicht zugelassen.

Chirurgische Therapien

In den 1950er und '60er Jahren waren Pallidotomie bzw. Thalamotomie verbreitete Verfahren zur Behandlung des Parkinson-Tremors. Mit der Einführung von Levodopa wurde die Parkinson-Chirurgie weitgehend verlassen. Ende der 1980er Jahre führten neue Erkenntnisse über die Pathophysiologie der Basalganglien und die Entwicklung implantierbarer Tiefenelektroden zu einer Renaissance. Mittlerweile ist die tiefe Hirnstimulation (deep brain stimulation, DBS) des Nucleus subthalamicus (STN) bzw. Globus pallidus inter-

nus (GPI) ein etabliertes Verfahren zur Behandlung motorischer Komplikationen. Zur Therapie des therapierefraktären Tremors werden neben diesen Zielgebieten der Nucleus ventralis intermedius des Thalamus und angrenzende Gebiete verwendet. Läsionelle Verfahren werden heute selten eingesetzt. Neue Zielgebiete für DBS (z. B. Nucleus pedunculopontinus) bzw. für Läsionen (z. B. Subthalamotomie) werden untersucht, haben sich aber noch nicht etabliert.

Andere chirurgische Verfahren, wie die Transplantation fetalen Mittelhirngewebes bzw. von Stammzellen, und genterapeutische Verfahren befinden sich in einem experimentellen Stadium.

Studienlage

Nucleus subthalamicus (STN)- und Globus-pallidus-internus-(GPI)-Stimulation

Therapierefraktäre motorische Komplikationen stellen die Hauptindikationen dar. Weitere Indikationen sind therapierefraktärer Tremor und, seltener, Medikamentenunverträglichkeit. Voraussetzung war in allen Studien ein gutes Ansprechen auf Levodopa.

Eine nichtrandomisierte multizentrische Studie zu STN-Stimulation (96 PatientInnen) vs. GPI-Stimulation (38 PatientInnen) (DBS for Parkinson's Disease Study Group, 2001) zeigte eine 49%-ige (STN-Stimulation) bzw. 37%-ige (GPI-Stimulation) Besserung des UPDRS Motor Scores im medikamentösen Off. 6 Monate postoperativ wurde in beiden Gruppen eine Besserung der On-Zeit ohne Dyskinesien beobachtet. Die Levodopa-Äquivalenzdosis konnte unter STN-Stimulation um 37 % reduziert werden und blieb unter GPI-Stimulation unverändert. Nachkontrollen nach 5–6 Jahren ergaben eine 45%-ige (STN-Stimulation) bzw. 20%-ige (GPI-Stimulation) Besserung des UPDRS Motor Scores im medikamentösen Off. Dyskinesien waren in beiden Gruppen gebessert, ebenso Aktivitäten des täglichen Lebens. Die Levodopa-Äquivalenzdosis war nur unter STN-Stimulation reduziert (um 30 %). 74 % der STN-PatientInnen und 50 % der GPI-PatientInnen litten unter anhaltenden Nebenwirkungen (Moro et al. 2010).

Ähnliche 5-Jahres-Ergebnisse der STN-Stimulation mit weitgehend stabilem Effekt auf die Gesamtmotorik, jedoch milder Verschlechterung der Bradykinese wurden in einer unkontrollierten

Studie an 49 PatientInnen beobachtet (Krack 2005).

Eine randomisierte, raterverblindete Vergleichsstudie zu bilateraler STN-Stimulation (20 PatientInnen) und unilateraler Pallidotomie (14 PatientInnen) ergab unter STN-Stimulation nach 6 Monaten eine Besserung des UPDRS Motor Scores „off“ Medikation um 49 % (Pallidotomie-Gruppe: 20 %). Die Besserung der Dyskinesien war unter STN-Stimulation deutlicher ausgeprägt (Esselink 2004).

Eine randomisierte, doppelblinde Vergleichsstudie zu STN- (10 PatientInnen) und GPI-Stimulation (10 PatientInnen) ergab nach 12 Monaten eine 48%-ige bzw. 39%-ige Verbesserung des UPDRS Motor Scores „off“ Medikation (Anderson 2005). Während die STN-Stimulation eine 38%-ige Reduktion der Äquivalenz-Dosis erlaubte, führte die GPI-Stimulation zu keiner signifikanten Reduktion. Nur unter STN-Stimulation wurden neuropsychiatrische Nebenwirkungen beobachtet.

Eine randomisierte Studie an 156 PatientInnen untersuchte den Einfluss von STN-Stimulation und medikamentöser Therapie („best medical treatment“) auf die Lebensqualität (Deuschl 2006). STN-DBS führte zu einer 25%-igen Besserung des PDQ-39-Gesamtscores und zu einer 41%-igen Besserung des UPDRS Motor Scores „off“ Medikation, während beide Parameter unter medikamentöser Therapie unverändert blieben. Nur in der STN-Gruppe kam es zu einer Besserung von Aktivitäten des täglichen Lebens, Behinderungsgrad, Fluktuationen und Dyskinesien. Die Levodopa-Äquivalenzdosis konnte unter STN-DBS um 50 %, unter „best medical treatment“ um 8 % reduziert werden. Schwere Nebenwirkungen waren unter STN-DBS häufiger (12,8 vs. 3,8 %) einschließlich einer tödlichen intrazerebralen Blutung und eines Suizids. Postoperativ zeigten die PatientInnen keine globale kognitive Verschlechterung, jedoch eine signifikante Verschlechterung bestimmter exekutiver Funktionen (semantische und phonemische Wortflüssigkeit, Interferenz gemessen mittels Stroop-Test), allerdings eine Besserung von Angstsymptomen (Witt 2008).

Eine kleine randomisierte Vergleichsstudie zu STN-Stimulation und „best medical treatment“ bei jungen, mild bis mäßig betroffenen PatientInnen mit kürzerer Krankheitsdauer (5–10 Jahre), jedoch motorischen Fluktuationen zeigte nach 18 Monaten nur unter STN-Stimulation eine signifi-

kante Besserung des PDQ-39 (Schüpbach 2007). UPDRS Motor Scores „off“ Medikation, motorische Komplikationen (UPDRS IV) und Levodopa-Äquivalenzdosis waren bei den operierten PatientInnen reduziert, während sie in der nichtoperierten Gruppe zunahmen. Nach 18 Monaten waren Angst und psychiatrische Störungen unter STN-DBS gebessert.

In einer großen US-amerikanischen Studie wurde DBS (randomisiert auf GPI oder STN, 121 PatientInnen) mit „best medical treatment“ (134 PatientInnen) verglichen (Weaver 2009). DBS führte zu einer Zunahme der On-Zeit ohne störende Dyskinesien um 4,6 Stunden und zu einer Besserung der Lebensqualität, während diese Parameter bei den nichtoperierten PatientInnen unverändert blieben. Zumindest eine schwere Nebenwirkung trat bei 40 % der operierten bzw. 11 % der nichtoperierten PatientInnen auf.

Nach 2 Jahren wurden GPI- (152 PatientInnen) und STN-Stimulation (147 PatientInnen) verglichen (Follet 2010). PatientInnen und Rater waren verblindet. GPI- und STN-Stimulation führten zu vergleichbarer Besserung des UPDRS-Motor Scores „off“ Medikation und der On-Zeit (4,9 h/Tag GPI, 4 h/Tag STN) und zu einer vergleichbaren Abnahme der Zeit mit störenden Dyskinesien. Die Levodopa-Äquivalenzdosis konnte mit GPI-Stimulation um 240 mg, unter STN-Stimulation um 410 mg reduziert werden. Die Zahl schwerer Nebenwirkungen war in beiden Gruppen erheblich (GPI 51 %, STN 56 %).

Die Autoren schlossen, dass GPI- und STN-DBS vergleichbare motorische Effekte haben, STN-Stimulation eine stärkere Reduktion der Medikamentendosis ermöglicht, GPI-Stimulation jedoch mit einem geringeren Risiko kognitiver und neuropsychiatrischer Nebenwirkungen assoziiert ist.

Die Studie wurde wegen der hohen Rate an Nebenwirkungen und der relativ geringen motorischen Effektivität der Stimulation (verbleibende 3 Stunden Off-Zeit pro Tag) kritisiert (Krack 2010). Die Ergebnisse stehen im Kontrast zu unkontrollierten Studien, die eine geringere motorische Besserung unter GPI- als unter STN-Stimulation zeigten (Volkman 1994).

In einer großen britischen Studie wurde DBS randomisiert mit „best medical treatment“ verglichen (Williams 2010). Dieses umfasste auch Apomorphin (Pumpe oder Einzelinjektionen). Nur DBS führte nach 1 Jahr zu signifikanter Besserung der Lebensqualität (PDQ-39) und des UPDRS-

Motor Scores „off“ Medikation. 75 operierte gegenüber 21 nichtoperierten PatientInnen waren subjektiv frei von Dyskinesien. 7 % der operierten und 35 % der nichtoperierten standen unter Apomorphintherapie. Die Zahl schwerer Nebenwirkungen war in der DBS-Gruppe höher. Eine ältere Metaanalyse, die STN- bzw. GPI-Stimulation bei 565 PatientInnen verglich, zeigte eine 54 bzw. 40%-ige Besserung des UPDRS Motor Scores „off“ Medikation und eine idente (40%-ige) Besserung der Aktivitäten des täglichen Lebens „off“ Medikation (Weaver 2005). GPI-Stimulation führte zu einer deutlicheren Besserung der Aktivitäten des täglichen Lebens. Unter STN-Stimulation wurde eine 52%-ige Reduktion der Levodopa-Äquivalenzdosis, unter GPI-Stimulation keine Änderung beobachtet.

Eine Metaanalyse, die 921 PatientInnen mit STN-DBS einschloss, zeigte eine 52%-ige Besserung des UPDRS Motor Scores „off“ Medikation, eine 50%-igen Besserung der Aktivitäten des täglichen Lebens, eine 69%-ige Besserung der Dyskinesien, eine 68%-igen Besserung der Off-Zeit und eine 56%-ige Reduktion der Levodopa-Äquivalenzdosis unter Stimulation (Kleiner-Fisman 2006). Die Inzidenz chirurgischer Nebenwirkungen lag bei 11% (intrazerebrale Blutung 3,9 %, Infektionen 1,7 %). Geräteassoziierte Nebenwirkungen traten bei 4,4 %, andere bei 28 % der PatientInnen auf. Dazu zählen Dysarthrie, Gewichtszunahme, Depression, Lidöffnungsapraxie, Dyskinesien und postoperative (Hypo-)Manie.

Eine Metaanalyse von Nebenwirkungen der tiefen Hirnstimulation schloss 928 PatientInnen mit STN- und 226 mit GPI-DBS ein (Videnovic 2008). Kognitive Verschlechterung bzw. Verhaltensstörungen waren unter STN-Stimulation häufiger (18 %; GPI: 9 %). Die Zielpunkte unterschieden sich nicht hinsichtlich intrazerebraler Blutungen (jeweils 2 % symptomatische und etwas über 1 % asymptomatische), jedoch traten ischämische Insulte bei GPI-PatientInnen häufiger auf. Implantatassoziierte Nebenwirkungen, v. a. Infektionen, traten bei 9 % auf. Die häufigsten permanenten Nebenwirkungen waren Gewichtszunahme (37 % der STN-, 18 % der GPI-PatientInnen) und Dysarthrie (13 bzw. 12 %).

Zahlreiche unkontrollierte Studien verweisen auf ein breiteres Spektrum neuropsychiatrischer Nebenwirkungen der DBS. Diese können trotz optimaler motorischer Kontrolle auftreten. Dazu zählen postoperative Verwirrtheit, Depression,

(Hypo-)Manie, exekutive Dysfunktion, reduzierte Wortflüssigkeit, Apathie (Drapier 2006), Affektlabilität (Esselink 2009), Impulskontrollstörungen (Lim 2009), Suizidalität (Voon 2008) und Störungen der sozialen Anpassung (Schüpbach 2006).

Thalamus (Nucleus-ventralis-intermedius-[VIM]-Stimulation) und Thalamotomie

Indikation ist der medikamentenrefraktäre Parkinson-Tremor, der auch auf STN- und GPI-Stimulation anspricht. PatientInnen, die auch unter motorischen Komplikationen leiden bzw. ein Risiko haben, solche in Zukunft zu entwickeln, werden eher mit STN- (oder GPI-) DBS behandelt. Umgekehrt kann bei betagten PatientInnen mit behinderndem Tremor ein Thalamuseingriff eine gute Option sein. Thalamotomie wird heute kaum mehr und nur unilateral durchgeführt.

Eine nichtrandomisierte Studie zeigte bei 80 Parkinson-PatientInnen eine rasche und anhaltende Tremor-Suppression der VIM-Stimulation ohne Effekt auf andere motorische Symptome (Benabid et al. 1996). Bilaterale Stimulation führte häufiger zu Nebenwirkungen einschließlich Dysarthrie, Gleichgewichtsstörungen, Dystonie, Parästhesien und Schwächegefühl. Diese waren bei Stimulationspause meist reversibel.

Eine multizentrische Studie zeigte 3 und 12 Monate nach VIM-Stimulation eine signifikante kontralaterale Reduktion des Ruhe- und Aktions-tremors mit Funktionsverbesserung (Limousin 1999). Bei 8 PatientInnen traten schwere Nebenwirkungen auf (3 Subduralhämatome, 1 intrazerebrale Blutung). Dysarthrie, Gleichgewichtsstörungen, Dystonien waren in der Regel mild.

Eine randomisierte Studie verglichen die Wirksamkeit von VIM-Stimulation und unilateraler Thalamotomie bei 22 bzw. 23 PatientInnen mit therapierefraktärem Tremor (Schuurman 2000). VIM-Stimulation führte zu einer deutlicheren Besserung eines Funktionsscores (Frenchay Activity Index). Ein DBS-Patient erlitt eine intrazerebrale Blutung und verstarb. Nach 6 Monaten litten in der DBS-Gruppe 2 PatientInnen unter Nebenwirkungen (Dysarthrie) sowie 11 thalamotomierte PatientInnen (Gang- und Gleichgewichtsstörungen, Dysarthrie, kognitive Verschlechterung, Ataxie). 2- und 5-Jahres-Daten zeigten ein anhaltend besseres Ergebnis der Stimulation (Schuurman 2008).

Zusammenfassung und evidenzbasierte Schlussfolgerungen

STN-Stimulation

Zur Wirksamkeit der bilateralen STN-Stimulation liegen positive Daten aus 5 Level-I-Studien (Esse-link 2004; Anderson 2005, Deuschl 2006; Follet 2010; Williams 2010) und einer Level-II-Studie (DBS for PD Study Group 2001) vor. Zur Wirksamkeit der STN-Stimulation bei PatientInnen in einem früheren Krankheitsstadium mit noch relativ milden Fluktuationen liegen positive Daten aus einer kleinen, aber randomisierten Pilotstudie vor (Schüpbach 2007).

Die STN-Stimulation ist als wirksam in der Therapie des fortgeschrittenen M. Parkinson mit motorischen Komplikationen einzustufen (Wirksamkeit A).

Die Rate an Nebenwirkungen einschließlich schwerer Komplikationen ist unter STN-Stimulation deutlich höher als unter optimierter medikamentöser Therapie (Deuschl 2006; Williams 2010; Weaver 2009). In jedem Fall ist daher eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich (Sicherheit B). Insgesamt besteht klinischer Nutzen (A).

GPI-Stimulation

Zur Wirksamkeit der bilateralen GPI-Stimulation liegen positive Daten aus zwei Level-I-Studien (Anderson 2005, Follet 2010) und einer Level-II-Studie [DBS for Parkinson's Disease Study Group 2001]) vor. Eine Studie dokumentierte die Langzeitwirksamkeit über mindestens 5 Jahre, wobei der Eindruck einer Abnahme des Effekts auf die Motorik über die Zeit besteht (DBS for PD Study Group 2001; Rodriguez-Oroz 2005; Moro 2010). Die GPI-Stimulation ist als wirksam in der Therapie des fortgeschrittenen M. Parkinson mit motorischen Komplikationen einzustufen (Wirksamkeit A). Die Rate der Nebenwirkungen ist vergleichbar mit der STN-Stimulation (Follet 2010). In jedem Fall ist daher eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich (Sicherheit B). Insgesamt besteht klinischer Nutzen (A).

Hinsichtlich der relativen Effektivität und Verträglichkeit der STN- und GPI-Stimulation lassen die vorliegenden Daten keine sicheren Schlüsse zu. Während einige nichtrandomisierte Studien auf einen schwächeren motorischen Effekt und eine geringfügig bessere Verträglichkeit der GPI-Stimulation, vor allem hinsichtlich neuropsychiatrischer Nebenwirkungen, hinweisen (DBS for PD

Study Group 2001; Volkmann 2004), ergab eine große Vergleichsstudie, die aber methodisch kritisiert wird, keine relevanten Unterschiede (Follet 2010).

Thalamus-Stimulation (VIM-Stimulation)

Zur Wirksamkeit der uni- oder bilateralen Thalamus-Stimulation beim M. Parkinson mit therapieresistentem Tremor liegen positive Daten aus mehreren Level-III-Studien und einer Level-I-Studie vor (Schuurman 2000), die einen Effekt auf Tremor und Funktion bei relativ guter Verträglichkeit zeigt. Eine Studie dokumentierte gute Langzeitwirksamkeit über 5 Jahre (Schuurman 2008).

Die uni- oder bilaterale Thalamus-Stimulation (im Nucleus ventralis intermedius) ist als wahrscheinlich wirksam in der Therapie des therapieresistenten Parkinson-Tremors einzustufen (Wirksamkeit B). In jedem Fall ist daher eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich (Sicherheit B). Insgesamt besteht klinischer Nutzen (A).

Bei PatientInnen, die auch unter motorischen Komplikationen leiden bzw. ein Risiko haben, solche in der Zukunft zu entwickeln, sollte bei therapieresistentem Parkinson-Tremor primär eine STN- (oder GPI-) DBS erwogen werden. Bei betagten PatientInnen mit behinderndem Tremor stellt die Thalamus-Stimulation eine gute Therapieoption dar.

Praktisches Vorgehen bei PatientInnen mit motorischen Komplikationen

On-off-Fluktuationen

Wirkungsfluktuationen bei L-Dopa behandelten Parkinson-PatientInnen sind Folge einer diskontinuierlichen striatalen dopaminergen Substitution, die aus der kurzen Halbwertszeit von L-Dopa in Kombination mit variabler gastrointestinaler Absorption und Gehirnaufnahme sowie pharmakodynamischen Veränderungen an dopaminergen Synapsen im Striatum resultiert. Die praktische Therapie basiert daher auf pharmakologischen Maßnahmen zur Optimierung der L-Dopa-Zufuhr und Pharmakokinetik sowie der Ausnutzung alternativer Strategien zur kontinuierlichen dopaminergen Stimulation mit Rückgriff auf die tiefe Gehirnstimulation in refraktären Fällen.

1) Wearing-off-Fluktuationen sind die häufigste Manifestation motorischer Fluktuationen

und sollten zunächst durch angemessene Verkürzung der Einnahmeintervalle von L-Dopa und die Addition von COMT-Hemmern (1. Wahl Entacapon, zumeist als fixe Kombination mit L-Dopa) behandelt werden. Begleitend ist eine Aufklärung des Patienten/der Patientin und gegebenenfalls der Betreuungsperson zur Bedeutung der zeitlichen Genauigkeit der Medikamenteneinnahme sowie der Vermeidung der Einnahme von L-Dopa in zeitlicher Nähe zu Mahlzeiten (insbesondere Eiweiß) wesentlich. Die Addition von MAO-B-Hemmern ist ähnlich effektiv wie die von Entacapon. Die Kombination beider Prinzipien ist additiv und sinnvoll, wenn eine Maßnahme nicht ausreicht, aber in Österreich nicht erstattungsfähig. Die Addition oder Dosisanpassung von nichtergolinen DA-Agonisten gehört ebenfalls zu den Maßnahmen erster Wahl in der Kontrolle von Wearing-off Fluktuationen.

- 2) Frühmorgendliche und nächtliche Symptombursten sollten mit Abenddosen eines lang-wirksamen oder retardierten nichtergolinen DA-Agonisten bzw. mit Rotigotin-Pflaster vor dem Schlafengehen behandelt werden. Ein verzögerter Wirkeintritt der ersten Morgendosis von L-Dopa kann mit löslichem L-Dopa verbessert werden.
- 3) Intermittierende Off-Phasen trotz Ausschöpfen der obigen Maßnahmen können mit Bedarfsdosen von löslichem Levodopa + Benserazid oder intermittierenden s. c. Injektionen von Apomorphin als „Rettungsmedikation“ kontrolliert werden. Die s. c. Apomorphintherapie benötigt in der Regel zunächst eine Dosisfindungsphase im Rahmen eines kurzen stationären oder tagesklinischen Aufenthaltes an einer entsprechend spezialisierten Abteilung.
- 4) PatientInnen mit komplexen und refraktären Wirkungsfluktuationen sind KandidatInnen für eine ‚invasive‘ Therapie mittels s. c. Infusionen von Apomorphin, intrajejunalen L-Dopa-Infusionen oder die tiefe Gehirnstimulation. Sie sollen zur Evaluierung und Differenzialindikation an spezialisierte Zentren überwiesen werden.

Dyskinesien

- 1) Bei Peak-dose-Dyskinesien, der bei Weitem häufigsten Form, ist oft eine Verkürzung der Dosierungsintervalle mit kleineren Levodopa-Einzeldosen hilfreich. Um die Wirkdauer dieser einzelnen Dosen zu verlängern, können alle unter Wearing-off angeführten Maßnahmen getroffen werden. Sollten sich dabei die Dyskinesien verstärken, kann versucht werden, die Levodopa-Dosen zu reduzieren.
- 2) Biphassische Dyskinesien sind oft schwierig zu behandeln. Gelegentlich hilft eine Erhöhung der Einzeldosen, um den Levodopa-Spiegel möglichst rasch über das mit Dyskinesien assoziierte Niveau zu heben, oder eine Einstellung auf einen Dopaminagonisten (bzw. eine Dosissteigerung). Allerdings haben viele PatientInnen gleichzeitig Peak-dose-Dyskinesien, welche durch diese Maßnahmen verstärkt werden können.
- 3) Amantadin hat als einziges orales

Anti-Parkinson-Mittel eine direkt antidyskinetische und gleichzeitig eine milde Anti-Parkinson-Wirkung. Ein Versuch sollte gemacht werden (Dosis ca. 300 mg täglich bei guter Verträglichkeit), solange keine Kontraindikationen, wie neuropsychiatrische Probleme bestehen.

- 4) Neuroleptika wurden als mögliche dyskinesiedämpfende Substanzen untersucht. Die „typischen“ Neuroleptika und Olanzapin führen zu inakzeptabler motorischer Verschlechterung. Bei Quetiapin fand sich in niedriger Dosis kein antidyskinetischer Effekt; höhere Dosen sind mit Sedierung verbunden. Eine allgemeine Empfehlung für diese Substanzen kann nicht abgegeben werden. Für Clozapin wurde eine antidyskinetische Wirksamkeit nachgewiesen. Allerdings ist die praktische Handhabung durch das Risiko einer Leukopenie und die damit verbundenen obligatorischen Blutbildkontrollen eingeschränkt.

- 5) Apomorphin in der kontinuierlichen subkutanen Verabreichungsform und intrajenuales Levodopa stehen als aufwändigere, aber oft wirksame Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung.
- 6) Wenn andere Maßnahmen zu keiner zufrieden stellenden Besserung führen und keine Kontraindikationen bestehen, ist eine tiefe Hirnstimulation (des STN oder GPI) zu erwägen. Der relative Stellenwert der Pumpentherapien im Vergleich zu den invasiveren stereotaktischen Verfahren ist bisher nicht in kontrolliert-randomisierten Studien untersucht worden.

Zusammenfassung: Der Multisystemcharakter der Parkinson-Erkrankung wird zunehmend besser erkannt und macht eine umfassende und laufende individuelle Problemerkennung und Therapieanpassung notwendig. Auch wenn eine kausale Therapie weiter nicht verfügbar ist, stehen verbesserte Möglichkeiten eines symptomatischen Managements der motorischen und nichtmotorischen Symptome zur Verfügung. ■

Literaturliste:

- Adler CH, Singer C, O'Brien C (1998), Randomized, placebo-controlled study of tolcapone in patients with fluctuating Parkinson disease treated with levodopa-carbidopa. Tolcapone Fluctuator Study Group III. *Arch Neurol* 55:1089–1095.
- Ahlskog JE, Muentert MD, McManis PG, Bell GN, Bailey PA, Controlled-release Sinemet (CR-4): a double-blind crossover study in patients with fluctuating Parkinson's disease. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:876–886.
- Alegret M, Valdeoriola F, Martí M, et al., Comparative cognitive effects of bilateral subthalamic stimulation and subcutaneous continuous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2004; 19:1463–1469.
- Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP, Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005; 62:554–560.
- Antonini A, Isaias IU, Canesi M, Zibetti M, Mancini F, Manfredi L, Dal Fante M, Lopiano L, Pezzoli G, Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Mov Disord* 2007; 22:1145–1149.
- Antonini A, Isaias IU, Rodolfini G, Landi A, Natuzzi F, Siri C, Pezzoli G, A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. *J Neurol* 2011; 258:579–585.
- Arevalo GJ, Gershanik OS. Modulatory effect of clozapine on levodopa response in Parkinson's disease: a preliminary study. *Mov Disord* 1993; 8:349–354.
- Benabid AL, Pollak P, Gao DM et al., Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 1996; 84:203–214.
- Bennett JP Jr, Landow ER, Schuh LA, Suppression of dyskinesias in advanced Parkinson's disease. II. Increasing daily clozapine doses suppress dyskinesias and improve parkinsonism symptoms. *Neurology* 1993; 43:1551–1555.
- Brooks D, Poewe W, Deuschl G, Leinonen M, Kuitalahti ER, Reinikainen K, Gordin A and the UK-Irish Entacapone Study Group and the Celomem Study Group. Effect of entacapone on activities of daily living and daily levodopa dosage in patients with early Parkinson's disease without motor fluctuations. *Parkinsonism. Relat Disord* 2001; 7:553
- Brooks DJ, Leinonen M, Kuoppamäki M, Nissinen H, Five-year efficacy and safety of levodopa/DDCI and entacapone in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2008; 115:843–849.
- Burchiel KJ, Anderson VC, Favre J, Hammerstad JP, Comparison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease: results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery*. 1999; 45:1375–1384.
- Baas H, Beiske AG, Ghika J, Jackson M, Oertel WH, Poewe W, Ransmayr G, Catechol-O-methyltransferase inhibition with tolcapone reduces the "wearing off" phenomenon and levodopa requirements in fluctuating parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63:421–428.
- 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.
- Contin M, Riva R, Martinelli P, Cortelli P, Albani F, Baruzzi A, Concentration-effect relationship of levodopa-benserazide dispersible formulation versus standard form in the treatment of complicated motor response fluctuations in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22:351–355.
- Cristina S, Zangaglia R, Mancini F, Martignoni E, Nappi G, Pacchetti C, High-dose ropinirole in advanced Parkinson's disease with severe dyskinesias. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26:146–150.
- Deane KHO, Spieker S, Clarke CE (2004a), Catechol-O-methyltransferase inhibitors versus active comparators for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD004553.
- Deane KHO, Spieker S, Clarke CE (2004b), Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD004554.
- Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group, Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *New Engl J Med* 2001; 345:956–963.
- De Gaspari D, Siri C, Landi A et al., Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:450–53.
- Del Dotto P, Pavese N, Gambaccini G, Bernardini S, Metman LV, Chase TN, Bonuccelli U, Intravenous amantadine improves levodopa-induced dyskinesias: an acute double-blind placebo-controlled study. *Mov Disord* 2001; 16:515–520.
- Deleu D, Hanssens Y, Northway MG, Subcutaneous apomorphine. An evidence-based review of its use in Parkinson's disease. *Drugs Aging*. 2004; 21:687–709.
- deMarcaida JA, Schwid SR, White WB, Blindauer K, Fahn S, Kiebert K, Stern M, Shoulson J; Parkinson Study Group TEMPO; PRESTO Tyramine Substudy Investigators and Coordinators. Effects of tyramine administration in Parkinson's disease patients treated with selective MAO-B inhibitor rasagiline. *Mov Disord*. 2006; 21:1716–21.
- Descombes S, Bonnet AM, Gasser UE, Thalamos C, Dingemans J, Arnulf I, Barelle MP, Agid Y, Rascol O, Dual-release formulation, a novel principle in Levodopa treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 56:1239–42.
- Deuschl G et al., A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355:896–908.
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, Daniels C, Deuschlander A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Kloss M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenz S, Mehdorn HM, Moringlane JR, Oertel W, Pinski MO, Reichmann H, Reuss A, Schneider GH, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, Voges J. (on behalf of the German Parkinson Study Group) (2006b), A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355:896–908.
- Deuschl G, Vaitkus A, Fox G C, Roscher T, Schremmer D, Gordin A, Efficacy and tolerability of Entacapone versus Cabergoline in parkinsonian patients suffering from wearing-off. *Mov Disord* 2007; 22:1550–1555.
- Devos D, French DUODOPA Study Group, Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24:7993–1000.
- Dewey RB Jr, Hutton JT, LeWitt PA, Factor SA, A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol* 2001; 58:1385–1392.
- Drapier D, Drapier S, Sauleau P et al., Does subthalamic nucleus stimulation induce apathy in Parkinson's disease? *J Neurol* 2006; 253:1083–1091.
- Durif F, Debilly B, Galitzky M, Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2004; 62:381–388.
- Eggert K, Schrader C, Hahn M, Stamelou M, Rüssmann A, Dengler R, Oertel W, Odin P, Continuous jejunal Levodopa infusion in patients with advanced Parkinson's disease: practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31:151–166.
- Esselink RA, de Bie RM, de Haan RJ et al., Long-term superiority of subthalamic nucleus stimulation over pallidotomy in Parkinson disease. *Neurology* 2009; 73:151–153.
- Esselink RA, de Bie RM, de Haan RJ, Steur EN, Beute GN, Portman AT, Schuurman PR, Bosch DA, Speelman JD, Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: one year follow-up of a randomised observer-blind multicentre trial. *Acta Neurochir* 2006; 148:1247–1255.
- Feldman RG, Mosbach PA, Kelly MR, Thomas CA, Saint Hilaire MH, Double-blind comparison of standard Sinemet and Sinemet CR in patients with mild-to-moderate Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39:96–101.
- Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, Marks WJ Jr, Rothlind J, Sagher O, Moy C, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein JM, Stoner G, Starr PA, Simpson R, Baltuch G, De Salles A, Huang GD, Reda DJ, CSP 468 Study Group. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010; 362:2077–2091.
- Freed CR, Greene PE, Breeze RE et al., Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 344:710–719.
- Fung VS, Herawati L, Wan Y, Movement Disorder Society of Australia Clinical Research and Trials Group; QUEST-AP Study Group. Quality of life in early Parkinson's disease treated with levodopa/carbidopa/entacapone. *Mov Disord* 2009; 24:25–31.
- Garcia Ruiz PJ, Sesar IA, Ares PB, Castro GA, Alonso FF, Alvarez LM, Arbelo GJ, Baiges OJ, Burguera Hernandez JA, Calopa GM, Campos BD, Castano GB, Carballo CM, Chacon PJ, Espino IA, Gorospe OA, Gimenez-Roldan S, Granes IP, Hernandez VJ, Ibanez AR, Jimenez Jimenez FJ, Krupinski J, Kulisevsky BJ, Legarda R, Lezcano GE, Martinez-Castrillo JC, Mateo GD, Miquel RF, Mir P, Munoz FE, Obeso Inc, Olivares RJ, Olive PJ, Otermer VP, Pascual SB, Perez de CRV, Perez Lopez-Fraile I, Planas CA, Puente PV, Rodriguez Oroz MC, Sevillano GD, Solis PP, Suarez MJ, Vaamonde GJ, Valero MC, Valldeoriola SF, Velazquez Perez JM, Yanez BR, Zamarbide CI, Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord* 2008; 23:1130–1136.
- Goetz CG, Koller WC, Poewe W et al., Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Surgical treatment of Parkinson's disease: Deep brain surgery. Mov Disord* 2002; 17(Suppl. 4):S128–S147.
- Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: Pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord* 2005;20:523–539.
- Golbe LI, Lieberman AN, Muentert MD et al., Deprenyl in the treatment of symptom fluctuations in advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11:45–55.
- Guttmann M, Double-blind randomized, placebo controlled study to compare safety, tolerance and efficacy of pramipexole and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. Inter-
- national Pramipexole-Bromocriptine Study Group. *Neurology* 1997; 49:1060–1065.
- Hutton JT, Koller WC, Ahlskog JE et al. Multicenter, placebo-controlled trial of cabergoline taken once daily in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 46:1062–1065.
- Inzelberg R, Nisipeanu P, Rabey JM et al., Double-blind comparison of cabergoline and bromocriptine in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Neurology* 1996; 47:785–788.
- Jankovic J, Schwartz K, Vander LC, Comparison of Sinemet CR4 and standard Sinemet: double blind and long-term open trial in parkinsonian patients with fluctuations. *Mov Disord* 1989; 4:303–309.
- Jansen EN, Meerwaldt JD, Madopar HBS in Parkinson patients with nocturnal akinesia. *Clin Neurol Neurosurg* 1988; 90:35–39.
- Kanovsky P, Kubova D, Bares M, Hortova H, Streitova H, Rektor I, Znojil V, Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: results of a two-year, prospective follow-up. *Mov Disord* 2002; 17:188–191.
- Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD003735.
- 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.
- Katzenschlager R, Manson AJ, Evans A, Watt H, Lees AJ, Low dose zetiapine for drug induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double blind cross over study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:295–297.
- Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, Lang AE, Deuschl G, Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006; 21(Suppl 14):S290–304.
- Koller W, Lees A, Doder M, Hely M, Tolcapone/Pergolide Study Group. Randomised 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.
- Krack P, Batir A, Van Blercom N et al., Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 349:1925–1934.
- Krack P, Hariz MI, Parkinson disease: deep brain stimulation in Parkinson disease—what went wrong? *Nat Rev Neurol* 2010; 6:535–536.
- Kurth MC, Tetrud JW, Tanner CM, Irwin I, Stebbins GT, Goetz CG, Langston JW, 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.
- Kurth MC, Adler CH, Hilaire MS 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; 48:81–87.
- Laihinen A, Rinne UK, Suchy I, Comparison of lisuride and bromocriptine in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1992; 86:593–595.
- Lang AE, Houeto JL, Krack P et al., Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord* 2006; 21 (Suppl 14):171–196.
- Lees AJ, A sustained-release formulation of Levodopa (Madopar HBS) in the treatment of nocturnal and early-morning disabilities in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1987; 27 (Suppl 1):126–34.
- Lees AJ, Evidence-based efficacy comparison of tolcapone and entacapone as adjunctive therapy in Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther* 2008; 14:83–93.
- LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R, Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. *Neurology* 2007; 68:1262–1267.
- Lieberman A, Gopinathan G, Miller E, Neophytides A, Baumann G, Chin L, Randomized double-blind cross-over study of Sinemet-controlled release (CR4 50/200) versus Sinemet 25/100 in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1990; 30:75–78.
- Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, Swanson P, Waters CH, Fahn S, Hurlig H, Yahr M, A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. Ropinirole Study Group. *Neurology* 1998; 51:1057–1062.
- Lieberman AN, Gopinathan G, Neophytides A, Foo SH, Deprenyl versus placebo in Parkinson disease: a double-blind study. *N Y State J Med* 1987; 87:646–649.
- Lim SY, O'Sullivan SS, Kotschet K, et al., Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punning after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2009; 16:1148–1152.
- Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M, Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:289–296.
- Lugging E, Wenning GK, Bosch S, Poewe W, Beneficial effects of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15:873–878.
- Manson AJ, Schrag A, Lees AJ, Low-dose olanzapine for levodopa induced dyskinesias. *Neurology* 2000; 55:795–799.

- 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.
- Marras C, Lang A, Krahn M, Tomlinson G, Nagle G, Parkinson Study Group. Quality of life in early Parkinson's disease: impact of dyskinesias and motor fluctuations. *Mov Disord* 2004; 19:22-8.
- Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S, Yamamoto M, Hasegawa K, Origasa H, Kowa H, Japanese Pramipexole Study Group. Randomized double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18:1149-1156.
- Mizuno Y, Abe T, Hasegawa K, Kuno S, Kondo T, Yamamoto M, Nakashima M, Kanazawa I, STRONG Study Group. Ropinirole is effective on motor function when used as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: STRONG study. *Mov Disord* 2007; 22:1860-1865.
- Mizuno Y, Kanazawa I, Kuno S, Yanagisawa N, Yamamoto M, Kondo T, Placebo-controlled, double-blind dose-finding study of entacapone in fluctuating parkinsonian patients. *Mov Disord* 2007; 22:75-80.
- Morgante L, Basile G, Epifanio A et al., Continuous apomorphine infusion (CAI) and neuropsychiatric disorders in patients with advanced Parkinson's disease: a follow-up of two years. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 2004; (9):291-6.
- Moro E, MD, Lozano AM, Pollak P et al., Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 25:578-586. doi:10.1002/mds.22735.
- Myllylä VV, Jackson M, Larsen JP, Baas H, Efficacy and safety of tolcapone in levodopa-treated Parkinson's disease patients with "wearing-off" phenomenon: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol* 1997; 4:333-341.
- 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.
- Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, Japan Zonisamide on PD Study Group. Zonisamide improves motor function in Parkinson's disease: a randomized, double-blind study. *Neurology* 2007; 68:45-50.
- Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N et al., Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 64:216-223.
- Okun MS, Fernandez HH, Wu SS et al., Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Ann Neurol* 2009; 65:586-595.
- Olanow CW, Fahn S, Muentner M et al., A multicenter double-blind placebo-controlled trial of pergolide as an adjunct to Sinemet in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994; 9:40-47.
- Olanow CW, Goetz CG, Kordover JH et al., A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 54:403-414.
- Ondo WG, Sethi KD, Kricorian G, Selegiline orally disintegrating tablets in patients with Parkinson disease and „wearing off“ symptoms. *Clin Neuropharmacol*. 2007; 30:295-300.
- Ostergaard L, Werdelin L, Odin P, Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58:681-687.
- Pahwa R, Koller WC, Trosch RM, Sherry JH, APO303 Study Investigators. Subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease: a dose-escalation study with randomized, double-blind, placebo-controlled crossover evaluation of a single dose. *J Neurol Sci* 2007; 258:137-143.
- Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, Lyons KE, Stocchi F, Hersh BP, Elmer LW, Truong DD, Earl NL, Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68:1108-1115.
- Parkinson Study Group, Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 1997; 42:747-755.
- Parkinson Study Group, A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations. The PRESTO study. *Arch Neurol* 2005; 62:241-248.
- Pierelli F, Adipietro A, Soldati G, Fattapposta F, Pozzessere G, Scoppetta C, Low dosage clozapine effects on Levodopa induced dyskinesias in parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand* 1998; 97:295-299.
- Pinter MM, Pogarell O, Oertel WH, Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomised, multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:436-441.
- Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kuitalahti 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, Rascol O, Quinn N, Tolosa E, Oertel WH, Martignoni E, Rupp M, Borojerd B, Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6:513-520.
- Rajput AH, Martin W, Saint-Hilaire MH, Dorfinger 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.
- Rascol O, Lees AJ, Senard JM, Pirtosek Z, Montastruc JL, Fuell D, Ropinirole in the treatment of levodopa-induced motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19:234-245.
- Rascol O, Goetz CG, Koller W, Poewe W, Sampaio C, Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet* 2002; 359:1589-1598.
- 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: a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005; 365:947-954.
- Raudino F, Garavaglia P, Pianezola C, Riboldazzi G, Leva S, Guidotti M, Bono G, Long-term experience with continuous duodenal levodopa-carbidopa infusion (Duodopa): report of six patients. *Neurol Sci* 2009; 30:85-86.
- Reichmann H, Boas J, Macmahon D, Myllylä 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; 111:21-8.
- Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm Petersen J and the Nomecomt Study Group, Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. *Neurology* 1998; 51:1309-1314.
- R zicka E, Streitová H, Jech R, Kanovsky P, Roth J, Rektorová I, Mečíř P, Hortová H, Bares M, Hejduková B, Rektor I, Amantadine infusion in treatment of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1999; 107:1297-306.
- Sage J, Mark M, Comparison of controlled-release Sinemet (CR4) and Standard Sinemet (25 mg/100 mg) in advanced Parkinson's disease: a double-blind, crossover study. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11:174-179.
- Schapira AH, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, Salin L, Juhel N, Poewe W, Pramipexole ER Studies Group. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2011; 77:767-774.
- Schumacher JM, Elias SA, Palmer EP et al., Transplantation of embryonic porcine mesencephalic tissue in patients with PD. *Neurology* 2000; 54:1042-1050.
- Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM et al., A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000; 17:461-468.
- Schuurman PR, Bosch DA, Merkus MP, Speelman JD, Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Mov Disord* 2008; 23:1146-1153.
- Schüpbach M, Gargiulo M, Welter ML et al., Neurosurgery in Parkinson disease: a distressed mind in a repaired body? *Neurology* 2006; 27:66:1811-1816.
- Schüpbach WM, Chastan N, Welter ML, Houeto JL, Mesnage V, Bonnet L, Czernecki V, Maltête D, Hartmann A, Mallet L, Pidoux B, Dormont D, Navarro S, Cornu P, Mallet A, Agid Y, Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1640-1644.
- Schüpbach WM, Maltête D, Houeto JL et al., Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2007; 68:267-271.
- Shoulson I, Oakes D, Fahn S et al., Parkinson Study Group. Impact of sustained deprenyl (selegiline) in levodopa-treated Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled extension of the deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism trial. *Ann Neurol* 2002; 51:604-612.
- Simonis G, Fuhrmann JT, Strasser RH, Meta-analysis of heart valve abnormalities in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists. *Mov Disord* 2007; 22:1936-42.
- Smeding HM, Speelman JD, Koning-Haanstra M, Schuurman PR, Nijssen P, van Laar T, Schmand B, Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: a controlled study. *Neurology* 2006; 66:1830-1836.
- Snow BJ, Macdonald L, McAuley D, Wallis W, The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23:82-85.
- Stocchi F, Fabbri L, Vecsei L, Krygowska-Wajs A, Monici Preti PA, Ruggieri SA, Clinical efficacy of a single afternoon dose of efervescent levodopa-carbidopa preparation (CHF 1512) in fluctuating Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30:18-24.
- 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; 22:93-94.
- The Entacapone to Tolcapone switch study investigators, Entacapone to tolcapone: multicenter double-blind, randomised, active controlled trial in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22:14-19.
- The 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.
- Thomas A, Iacono D, Luciano AL, Armellino K, Di Iorio A, Onofri M, Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:141-143.
- Tolcapone Study Group. Efficacy and tolerability of tolcapone compared with bromocriptine in levodopa-treated parkinsonian patients. *Mov Disord* 1999; 14:38-44.
- Toyokura Y, Mizuno Y, Kase M, Sobue I, Kuroiwa Y, Narabayashi H, Uono M, Nakanishi T, Kameyama M, Ito H et al., Effects of bromocriptine on parkinsonism. A nation-wide collaborative double-blind study. *Acta Neurol Scand* 1985; 72:157-170.
- Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K, Dioszeghy P, Hill D, Anderson T, Myllylä V, Kassubek J, Steiger M, Zucconi M, Tolosa E, Poewe W, Sürmann E, Whitesides J, Borojerd B, Chaudhuri KR, Recover Study Group. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord* 2011; 26:90-99.
- UK 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 den Kerchove M, Jacquy J, Goncè M, De Deyn PP, Sustained-release levodopa in parkinsonian patients with nocturnal disabilities. *Acta Neurol Belg* 1993; 93:32-39.
- van Hilten JJ, Ramaker C, Van de Beek WJ, Finken MJ, Bromocriptine for levodopa-induced motor complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD001203.
- van Laar T, Postma AG, Drent M, Continuous subcutaneous infusion of apomorphine can be used safely in patients with Parkinson's disease and pre-existing visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16:71-72.
- Verhagen Metman L, Del Dotto P, LePoole K, Konitsiotis S, Fang J, Chase TN, Amantadine for levodopa-induced dyskinesias. A 1-year follow-up. *Arch Neurol* 1999; 56:1383-1386.
- Verhagen Metman L, Del Dotto P, van den Munckhof P, Fang J, Mouradian MM, Chase TN, Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50:1323-1326.
- Videnovic A, Verhagen Metman LV, Deep brain stimulation for Parkinson's disease: prevalence of adverse events and need for standardized reporting. *Mov Disord* 2008; 23:343-349.
- Volkmann J, Allert N, Voges J, Sturm V, Schnitzler A, Freund HJ, Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 55:871-875.
- Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schüpbach M, D'Ambrosia J, Thobois S, Tamma F, Herzog J, Speelman JD, Samanta J, Kubu C, Rossignol H, Poon YY, Saint-Cyr JA, Arduin C, Moro E, A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain* 2008; 131:2720-2728.
- 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.
- Weaver F, Follett K, Hur K, Ippolito D, Stern M, Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes. *J Neurosurg* 2005; 103:956-967.
- Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, Jr., Rothlin J, Sager O, Reda D, Moy CS, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein J, Stoner G, Heemskerk J, Huang GD, Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301:63-73.
- Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C et al., Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010; 9:581-591.
- Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, Poncet M, Chérif AA, Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002; 59:408-413.
- Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinsker MO, Krause M, Tronnier V, Kloss M, Schnitzler A, Wojtecki L, Botzel K, Daneke A, Hilker R, Sturm V, Kupsch A, Karner E, Deuschl G, Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2008; 7:605-614.
- Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R, Hochschorner Guentert, Ransmayr G, Schwingsenschuh P, Ott E, Klobier I, Haubenberger D, Auff E, Poewe W, Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease *Mov Disord* 2010; 25:1357-1363.
- Wolters EC, Tessalear HJM, International (NL & UK) Sinemet CR Study Group, 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.