

Die Therapie der Parkinson- erkrankung mit Dopaminagonisten

Brigitte Konta, Wilhelm Frank



Schriftenreihe
Health Technology Assessment (HTA)
in der Bundesrepublik Deutschland

**Die Therapie der Parkinsonerkrankung mit
Dopaminagonisten**

Wir bitten um Beachtung

Die HTA-Berichte des DIMDI durchlaufen ein unabhängiges, grundsätzlich anonymisiertes Gutachterverfahren. Potentielle Interessenkonflikte bezüglich der HTA-Berichte werden dem DIMDI von den Autoren und den Gutachtern offen gelegt.

Die Literatursauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die zugrunde liegende Literatur erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Für eine bessere Lesbarkeit wird im vorliegenden Bericht bei der Angabe von Personenbezeichnungen nur die männliche Sprachform verwendet.

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI und in der elektronischen Zeitschrift GMS Health Technology Assessment (www.egms.de). Hier werden Forschungsbeiträge, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt den jeweiligen Autoren.

Die Erstellung des HTA-Berichts erfolgte aufgrund des gesetzlichen Auftrags nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000. Der vorliegende HTA-Bericht wurde mit Mitteln des Bundes finanziert.

Herausgegeben vom

Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)

Das DIMDI ist ein Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)

Kontakt

DAHTA@DIMDI

Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information

Waisenhausgasse 36-38a

50676 Köln

Telefon: +49 221 / 4724 - 525

Telefax: +49 221 / 4724 - 340

dahta@dimdi.de

www.dimdi.de

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 70

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2008

Inhaltsverzeichnis

1 Verzeichnisse	V
1.1 Tabellenverzeichnis.....	V
1.2 Abbildungsverzeichnis.....	V
1.3 Abkürzungsverzeichnis	V
2 Zusammenfassung	1
3 Abstract	2
4 Kurzfassung	3
4.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund	3
4.2 Einleitung/wissenschaftlicher Hintergrund	3
4.2.1 Grundlagen der Erkrankung	3
4.2.2 Diagnostische Methoden	4
4.2.3 Dopaminagonisten in der Behandlung der Parkinsonerkrankung.....	4
4.2.3.1 Levodopa (L-Dopa) - der Goldstandard in der Parkinsonbehandlung	4
4.2.3.2 Andere Antiparkinsonmedikamente	4
4.2.3.3 Dopaminagonisten	5
4.3 Fragestellung.....	5
4.4 Methodik.....	5
4.5 Ergebnisse und Diskussion	6
4.5.1 Dopaminagonisten mit ergoter Struktur.....	6
4.5.2 Dopaminagonisten mit nicht-ergoter Struktur.....	6
4.5.3 Apomorphin	6
4.5.4 Vergleiche der Wirksamkeit der Dopaminagonisten untereinander	7
4.5.5 Vergleiche von Dopaminagonisten mit anderen Antiparkinsonmedikamenten.....	7
4.6 Kosten der Dopaminagonisten	8
4.7 Ethische Betrachtungen	8
4.8 Schlussfolgerung.....	8
5 Summary	9
5.1 Health political background	9
5.2 Introduction.....	9
5.3 Questions	9
5.4 Methods.....	9
5.5 Background of the disease.....	10
5.6 Diagnostic methods.....	10
5.7 Dopamine agonists for treatment of Parkinson´s disease	10
5.7.1 Levodopa – the gold standard in the treatment of Morbus Parkinson.....	10
5.7.2 Other antiparkinson substances	10
5.7.3 Dopamine agonists	11
5.8 Discussion	12
5.9 Conclusions	13
6 Hauptdokument	14
6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund	14
6.2 Einleitung/wissenschaftlicher Hintergrund	14
6.2.1 Grundlagen der Erkrankung	14
6.2.2 Epidemiologie	15
6.2.3 Medikamente in der Behandlung des Morbus Parkinson.....	15
6.2.3.1 Levodopa (L-Dopa) – Goldstandard in der Parkinsonbehandlung	15
6.2.3.2 Sonstige Antiparkinsonmedikamente.....	16
6.2.3.3 Dopaminagonisten	17

6.2.4	Das Management der Parkinsonerkrankung.....	17
6.2.5	Diagnostische Methoden	18
6.2.5.1	Einschätzung der Funktionalität	18
6.2.5.2	Bildgebende Verfahren.....	20
6.3	Fragestellung.....	21
6.4	Methodik.....	21
6.4.1	Methoden der Literaturgewinnung.....	21
6.4.2	Literaturrecherche	21
6.5	Ergebnisse – medizinischer Teil	22
6.5.1	Dopaminagonisten.....	22
6.5.1.1	Apomorphin	22
6.5.1.2	Bromocriptin	25
6.5.1.3	Lisurid	27
6.5.1.4	Pergolid	28
6.5.1.5	Cabergolin	31
6.5.1.6	Alpha-Dihydroergocryptin (DHEC).....	33
6.5.1.7	Ropinirol	35
6.5.1.8	Pramipexol	39
6.5.1.9	Piribedil.....	43
6.5.1.10	Rotigotin	45
6.5.2	Allgemeine Arbeiten zu Dopaminagonisten	48
6.5.3	Vergleiche von Dopaminagonisten mit anderen Antiparkinsonmedikamenten.....	48
6.5.4	Ergote gegen nicht-ergote Dopaminagonisten.....	49
6.5.5	Vergleiche der Wirksamkeit der Dopaminagonisten untereinander	50
6.5.6	Studien mit bildgebenden Verfahren	53
6.5.7	Studiengüte.....	54
6.6	Ergebnisse – ökonomischer Teil	55
6.6.1	Kosten der Antiparkinsonmedikamente.....	55
6.6.1.1	Kosten-Nutzen von Cabergolin	55
6.6.1.2	Kosten-Nutzen von Pramipexol.....	56
6.6.1.3	Übersichtsarbeiten	57
6.7	Ethische Aspekte der Behandlung mit Dopaminagonisten	62
6.7.1	Nebenwirkungen der Dopaminagonisten	62
6.7.2	Lebensqualität	63
6.8	Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse	64
6.9	Schlussfolgerung.....	65
7	Anhang	66
7.1	Literaturverzeichnis	66
7.1.1	Verwendete Literatur	66
7.1.2	Sonstige Literatur	73
7.1.3	Ausgeschlossene Literatur	76
7.2	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).....	90
7.3	AWMF-Leitlinie	93

1 Verzeichnisse

1.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Symptomatik des idiopathischen Parkinsonsyndroms	20
Tabelle 2:	Vergleichsstudien der Dopaminagonisten	50
Tabelle 3:	Die mittleren prozentuellen Veränderungen der UPDRS-Scores unter Behandlung mit Dopaminagonisten	52
Tabelle 4:	Jährliche Kosten einer Monotherapie der Parkinsonerkrankung mit verschiedenen Medikamenten in Österreich, erweitert um die Kosten in Deutschland	57
Tabelle 5:	Studienvergleiche der direkten Kosten.....	58
Tabelle 6:	Arbeiten mit entscheidungsanalytischer Modellierung der Kosteneffektivität von medikamentösen Therapieoptionen der Parkinsonerkrankung	59

1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Übersicht über die Pharmakotherapien bei Parkinson.....	16
--------------	---	----

1.3 Abkürzungsverzeichnis

AHCPR	Agency for Health Care Policy and Research
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CALM-PD-CIT	(Studie)
CALM-PD-Study	(Studie)
CBD	Kortikobasale Ganglionäre Degeneration
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curves
CESD	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
CI	Confidence Interval; dt.: Konfidenzintervall
CGI	Clinical Global Impression Scale
COMT-Hemmer	Catechol-O-Transferasehemmer
CT	Computertomographie
D1, D2, D3	Verschiedene Subtypen der Dopaminrezeptoren
DA	Dopaminagonist
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DHEC	Dihydroergocriptin
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EEG	Elektro-Enzephalogramm
EMA	European Medicines Agency; dt.: Europäische Arzneimittelagentur
EMG	Elektromyogramm (elektrische Muskelspannungsmessung)
EQ-5D	Lebensqualitätsfragebogen
EuroQol	Europäischer Lebensqualitätsfragebogen
HR	Hasard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
ICER	Incremental Cost-Effectiveness-Ratio; dt.: Inkrementelles Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
ITT	„Intention-To-Treat“-Gruppe

Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis

JPD	Juvenile Parkinson Disease (Parkinsonerkrankung, die vor dem 20. Lebensjahr beginnt)
L-Dopa	Levodopa
MAO-Hemmer	Monoaminoxidasehemmer
MPTP	1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin
MRI	Magnet Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
NB	Net Monetary Benefit
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat-Antagonisten
OR	Odds Ratio
PDQ	Parkinson's Disease Questionnaire
PDQUALIF	Parkinson's Disease Quality of Life Scale
PELMOPET	Pergolide-versus-L-Dopa-monotherapy-and- positron-emission-tomography-trial (Studie)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PP	Per Protokoll-Gruppe
PSP	Progressive supranukleäre Paralyse
QALY	Qualitätsadjustiertes Lebensjahr
QoL	Quality of life; dt.: Lebensqualität
RCT	Randomisierte Klinische Studie
REAL-PET	(Studie)
RR	Relatives Risiko
SE	Standardfehler
SHAPS	Snaith Hamilton Anhedonie Pleasure
SMR	Standardisierte Mortalitätsrate
SPECT	Single Photon Emissions-Tomographie
SPES	Short-Parkinson's-Evaluation-Scale
TIS	Tremor-Impact-Scale
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
USD	US-Dollar
VAS	Visual Analog-Scale; dt.: Visuelle Analogskala

2 Zusammenfassung

Die Parkinsonkrankheit ist ein chronisch-fortschreitendes organisches Nervenleiden, dessen Ursachen noch unbekannt sind. Ein Untergang von melaninhaltigen Zellen in der „Substantia nigra“ führt zum Zellverlust im „Corpus striatum“. Die klinische Symptomatik des Morbus Parkinson besteht hauptsächlich in Bewegungsverarmung (Bradykinese), Tremor (Schüttelbewegungen) und Rigor (zäher Widerstand der Muskulatur).

Die Fragestellungen der vorliegenden Arbeit betreffen vor allem die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Dopaminagonisten, außerdem soll nach der Kosten-Nutzen Effizienz gefragt werden und ethische Überlegungen zur Behandlung des Parkinsonsyndroms mit Dopaminagonisten angestellt werden. Ziel ist, dem deutschen Gesundheitssystem Empfehlungen zum Umgang mit Dopaminagonisten zu geben.

Es fand eine systematische Literaturrecherche in allen relevanten medizinischen Literaturdatenbanken statt. Die gefundenen Studien sind unterschiedlicher methodischer Qualität und verwenden unterschiedliche inhaltliche Fragestellungen und Outcome-Parameter. Deshalb wurde auf qualitative Syntheseverfahren zurückgegriffen.

Seit ihrer Einführung in den 60-er Jahren gilt L-Dopa als die wirksamste Parkinsontherapie die alle Kardinalsymptome der Erkrankung zurückdrängen hilft, die seither laufend verbessert wurde. Zunächst wurden verschiedene Medikamente zusätzlich zu L-Dopa verabreicht. Dazu zählen Decarboxylasehemmer, Catechol-O-Transferasehemmer (COMT-Hemmer), Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), und NMDA-Antagonisten (N-Methyl-D-Aspartat-Antagonisten).

In der praktischen Therapie der Parkinsonerkrankung spielen die Dopaminagonisten eine große Rolle, da sie direkt an den Dopaminrezeptoren angreifen. Eine Monotherapie der Parkinsonerkrankung mit Dopaminagonisten ist prinzipiell möglich und wird zumeist neu diagnostizierten (de-novo) Patienten verabreicht. Später kommt zumeist Levodopa hinzu. Die klinische Praxis hat gezeigt, dass eine Add-On-Therapie (Adjuvante Therapie) mit Dopaminagonisten eine L-Dopa Dosisverringern und eine Verringerung bereits bestehender Dyskinesien bewirken kann.

Die Studien zur Wirksamkeit der ergoten Dopaminagonisten beinhalten Studien zur Initialtherapie bzw. Monotherapie an de-novo Patienten und „Add-On“-Therapie bei fortgeschrittener Parkinsonerkrankung und bei Motorfluktuationen. Grundsätzlich wird über eine gute Wirksamkeit der Dopaminagonisten auf Dyskinesien berichtet, wobei signifikante Unterschiede zu Placebo erzielt wurden. Die Wirksamkeit der Dopaminagonisten auf die Symptomatik im Allgemeinen ist schwächer als bei Levodopa. Eine Initialtherapie mit Dopaminagonisten kann den Beginn der Levodopa-Medikation hinauszögern und die Dosierungen lange Zeit niedrig halten. Es zeigen sich mehr Nebenwirkungen als unter Levodopa, jedoch sind dies keine signifikanten Unterschiede.

Die Überlegung, welche Therapiestrategie bei Parkinsonpatienten verfolgt werden sollte, hängt von mehreren Faktoren ab und muss dem individuellen Einzelfall angepasst werden. Eine wichtige Überlegung spielt das Alter der Patienten zu Beginn der Erkrankung. Bei jüngeren Patienten (zumeist unter 65 Jahren) liegt das Risiko für die Entwicklung von motorischen Fluktuationen und Dyskinesien wesentlich höher und daher wird versucht, Levodopa erst später einzusetzen. Die Evidenz in der bewerteten Literatur zum Thema der Dopaminagonisten zur Behandlung des Parkinsonsyndroms weist auf eine gute Wirksamkeit bei Anwendung als Monotherapie von jüngeren Parkinsonpatienten, oder als zusätzlichen Gabe zu Levodopa, bei älteren Patienten in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung hin. Bei einer solchen Anwendung ist auch ein positives Kosten-Nutzen Verhältnis gegeben.

3 Abstract

Parkinson's disease is a chronic degenerative organic disease with unknown causes. A disappearance of cells with melanin in the substantia nigra is considered as biological artefact of the disease, which causes a degenerative loss of neurons in the corpus striatum of mesencephalon. This structure produces also the transmitter substance dopamine. Due to this disappearance of cells dopamine is not produced in a sufficient quantity which is needed for movement of the body.

The questions of this report are concerned the efficiency and safety of a treatment with dopamine agonists. Furthermore the cost-effectiveness is investigated as well as ethic questions. The goal is to give recommendation for the use of dopamine agonists to the German health system.

A systematic literature search was done. The identified studies have different methodological quality and investigate different hypothesis and different outcome criteria. Therefore a qualitative method of information synthesis was chosen.

Since the introduction of L-Dopa in the 1960's it is considered as the most effective substance to reduce all the cardinal symptoms of Parkinson disease. This substance was improved in the course of time. Firstly some additional substances were given (decarboxylase inhibitors, catechol-o-transferase inhibitors (COMT-inhibitors), monoaminoxidase-inhibitors (MAO-inhibitors) and NMDA-antagonists (N-Methyl-d-aspartat-antagonists).

In the practical therapy of Parkinson dopamine agonists play an important role, because they directly use the dopamine receptors. The monotherapy of Parkinson disease is basically possible and is used in early stages of the disease. Clinical practise has shown, that an add on therapy with dopamine agonists can led to a reduction of the dose of L-dopa and a reduction of following dyskinesia.

The studies for effectiveness include studies for the initial therapy, monotherapy and add-on-therapy. Basically there is a good effectiveness of dopamine agonists the reduce dyskinesia and this differences are statistically significant. The effect of dopamine agonists is weaker then levodopa generally. The initial therapy with dopamine agonists can postpone the use of levodopa medication or keep the dose small for a longer period of time. There are more other side effects to levodopa, these are not statistically significant.

The idea, which strategy for the treatment should be chosen is dependent of several factors and has to be evaluated with the individual patient. An important criterion is the age of the patient at the beginning of the treatment. For younger patients (under 65 years) the risk of developing motoric fluctuation and dyskinesia is much higher and therefore it is proposed to use levodopa at later stages. The evidence of the evaluated studies show a good effectiveness with the therapy of Parkinson disease as monotherapy of younger patients or as additional medication to levodopa as well as older patients with progressive stages of this disease. In these groups of patients there is a positive cost-benefit ratio.

4 Kurzfassung

4.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Die Parkinsonerkrankung ist eine chronische neurodegenerative Krankheit mit zunehmender Häufigkeit, aber nach wie vor unbekannter Entstehung. Deren Therapien mit Einbußen der Lebensqualität verbunden sind. In der Gesellschaft ist diese Erkrankung unter dem Begriff Schüttellähmung bekannt. Patienten neigen stark zur Isolierung, wenn sie keine angemessene Therapie erhalten. Erkrankungen innerhalb des arbeitsfähigen Alters sind nicht selten.

Es existieren verschiedene Therapieansätze, die sowohl in ihrer Wirkungsweise als auch in ihren Nebenwirkungen und Kosten sehr unterschiedlich sind. Die passende Therapie muss für jeden Patienten individuell bestimmt werden, wobei die Überlegungen bei der Auswahl auch kostenintensivere Therapien beinhalten sollten, wenn sie die Lebensqualität erhöhen, oder eine Verzögerung der schweren Stadien der Erkrankung bewirken können.

Die gesundheitspolitische Frage dabei ist, ob eine finanziell aufwendigere Initialtherapie die später auftretenden Kosten wie Krankenhausaufenthalte und Pflegekosten kompensieren kann. Was kann ein Gesundheitspolitiker tun, um die Problemlage der Betroffenen zu verbessern? Ist das Zurverfügung-Stellen dieser Medikation (Produkte aus dieser Medikamentengruppe) alles, was seitens der Politik getan werden kann? Gibt es dafür einen allgemeinen gesellschaftlichen Vorteil, der erzielt werden kann?

Vom wissenschaftlichen Standpunkt gibt es viele Hinweise darauf, dass die Therapie mit Dopaminagonisten empfehlenswert ist, da damit eine Pflegebedürftigkeit, teils auch eine vorzeitige Aufgabe der Berufsausübung in ihrer Häufigkeit reduziert werden kann.

Dieser Sachverhalt sollte einer ausführlichen gesundheitsökonomischen Beurteilung zugeführt werden, da diese Einzelhinweise aus internationalen Studien nicht direkt auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind.

4.2 Einleitung/wissenschaftlicher Hintergrund

Die Parkinsonkrankheit ist ein chronisch-fortschreitendes organisches Nervenleiden, dessen Ursachen noch unbekannt sind. Ein Untergang von melaninhaltigen Zellen in der Substantia nigra gilt als das biologische Substrat der Erkrankung, wodurch ein degenerativer Zellverlust von Neuronen im Corpus striatum einer Zellstruktur im Mittelhirn, verursacht wird. Diese Struktur erzeugt unter anderem die Transmittersubstanz Dopamin. Durch diesen Zelluntergang wird der Botenstoff Dopamin nicht in ausreichendem Maß gebildet, der für die Bewegungsabläufe benötigt wird.

Die klinische Symptomatik des Morbus Parkinson besteht hauptsächlich in Bewegungsverarmung (Bradykinese), Tremor (Schüttelbewegungen, die vor allem einseitig, im Ruhezustand auftreten) und Rigor (zäher, gleichmäßiger Widerstand der Muskulatur bei passiver Bewegung – und tritt erst auf, wenn ca. 50 bis 60 % der Zellen untergegangen sind und der Dopaminmangel im Corpus striatum etwa 80 % erreicht hat.

Mit vorliegendem HTA-Bericht soll die Wirksamkeit der Dopaminagonisten zur Behandlung der Parkinsonerkrankung überprüft werden.

4.2.1 Grundlagen der Erkrankung

Etwa 250.000 Menschen sind derzeit in Deutschland an Morbus Parkinson erkrankt. Eine Dunkelziffer von etwa 100.000 Betroffenen wird aber vermutet. Bis zu 180 Kranke pro 100.000 Einwohner werden angenommen. Etwa 1 % der 60-jährigen und 3 % der 80-Jährigen haben Morbus Parkinson. 10 % der Patienten sind weniger als 40 Jahre alt, 30 % weniger als 50 Jahre. 40 % erkranken im Alter zwischen 50 und 60 Jahren. Männer haben ein doppelt so hohes Risiko an Morbus Parkinson zu erkranken wie Frauen. Und die Inzidenz steigt bei beiden Geschlechtern deutlich mit dem Alter.

Die klinische Symptomatik des Morbus Parkinson besteht hauptsächlich in Bewegungsverarmung (Bradykinese), Tremor (Schüttelbewegungen, die vor allem einseitig, im Ruhezustand auftreten) und Rigor (zäher, gleichmäßiger Widerstand der Muskulatur bei passiver Bewegung) und tritt erst auf,

wenn ca. 50 bis 60 % der Zellen untergegangen sind und der Dopaminmangel im Corpus striatum etwa 80 % erreicht hat.

4.2.2 Diagnostische Methoden

Ein wichtiges Mittel zur Einschätzung der Funktionalität ist die UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), vor allem der Teil II „Aktivitäten des täglichen Lebens“, der eine Einschätzung der meisten wichtigen Handlungen wie Sprechen, Schlucken, Handschreiben, Essen schneiden, Handgeschicklichkeit, Hygiene, umdrehen im Bett, Fallen, Gehen, Tremor und sensorische Wahrnehmung erfasst.

Einige Verfahren dienen der Erfassung des dopaminergen Neuronenverlustes im nigrostriatalen Bereich. Dazu gehört die PET (Positronen-Emissions-Tomographie), wobei zumeist als Marker der präsynaptischen dopaminergen Funktion 6-fluorotopa eingesetzt wird.

Eine alternative Methode ist SPECT (Single Photon Emissions- Tomographie). Die Darstellung erfolgt in den meisten Fällen mittels der Liganden ^{123}J -IPT oder ^{123}J -Beta-CIT, die an präsynaptische Dopaminrezeptoren binden. Postsynaptische Dopaminrezeptoren können hingegen durch ^{123}J -IBZM dargestellt werden. Der Verlust der dopaminergen Nervenendigungen im Corpus striatum lässt sich mit I- ^{123}FP -CIT durch eine verminderte Dichte an Dopamintransporterproteinen darstellen.

4.2.3 Dopaminagonisten in der Behandlung der Parkinsonerkrankung

4.2.3.1 Levodopa (L-Dopa) - der Goldstandard in der Parkinsonbehandlung

Seit ihrer Einführung in den 60-er Jahren gilt L-Dopa (Levodopa) als die wirksamste Parkinsontherapie die alle Kardinalsymptome der Erkrankung zurückdrängen hilft, die seither laufend verbessert wurde. Zunächst wurde reines L-Dopa verabreicht, wobei Tagesdosen von 300 bis 400 mg zur Erreichung eines guten therapeutischen Erfolgs benötigt wurden. Das führte jedoch zu schwerwiegenden und häufigen Nebenwirkungen, da ein Großteil des Medikaments im Gastrointestinaltrakt sowie im Kreislauf zu Dopamin und anderen Katecholaminen umgewandelt wird.

Daher wurden als erste wesentliche Verbesserung zusätzlich zu L-Dopa Decarboxylasehemmer verabreicht, die die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden konnten, die periphere Umwandlung jedoch hemmten und damit die Nebenwirkungen einschränkten. Wenn heute von L-Dopa-Therapie gesprochen wird, werden immer Kombinationen mit den Decarboxylasehemmern und/oder COMT-Hemmern (Catechol-O-Transferasehemmer) damit gemeint.

Die Verschlechterung schreitet aber trotzdem fort, da der zugrunde liegende Prozess in der Substantia nigra nicht beeinflusst werden kann. Die Langzeitnebenwirkungen – motorische Komplikationen - sind das bekannte Problem der L-Dopa-Behandlung. Das sind vor allem die so genannten motorischen Spätkomplikationen. Zu ihnen gehören Dyskinesien, Hyperkinesien und Akinesien. Besonders bei den Akinesien, die sich bei der höchstmöglichen Dosierung nach Langzeitbehandlung einstellen (End-of-Dose-Akinesien) lässt sich ein klarer zeitlicher Verlauf zwischen Einnahme von L-Dopa und Beweglichkeit herstellen.

4.2.3.2 Andere Antiparkinsonmedikamente

Alle anderen Medikamente die zur Behandlung der Parkinsonerkrankung eingesetzt werden sind grundsätzlich in zwei Klassen zu teilen, die Medikamente, die auf das dopaminerge System wirken und diejenigen, die eine Wirkung auf die Basalganglien ausüben.

Die Medikamentengruppe, die auf die Basalganglien wirkt, ist die ältere. Diese Medikamente wirken jedoch auf das dem motorischen System zugrunde liegende Gangliensystem, weshalb sie im Allgemeinen eine geringere Wirksamkeit haben. Die beiden Medikamentengruppen der Anticholinergika und der NMDA-Antagonisten (N-Methyl-D-Aspartat-Antagonisten) fallen in diese Gruppe.

Zur großen Gruppe der dopaminergen Medikamente gehören L-Dopa, Monoaminoxidasehemmer (MAO-B-Hemmer), COMT-Hemmer und Dopaminagonisten.

4.2.3.3 Dopaminagonisten

In der praktischen Therapie der Parkinsonerkrankung spielen die Dopaminagonisten eine große Rolle, da sie direkt an den Dopaminrezeptoren angreifen. Die meisten Präparate entfalten ihre Wirkung hauptsächlich an den postsynaptischen D2-Rezeptoren, wobei die Bedeutung der verschiedenen Rezeptortypen noch unklar ist. Sämtliche Dopaminagonisten wirken direkt auf die Dopaminrezeptoren, sie unterscheiden sich nur hinsichtlich ihrer Halbwertszeit und ihrer speziellen Wirksamkeiten auf verschiedene Subtypen der Dopaminrezeptoren (D1, D2, D3). Die neuesten Dopaminagonisten bieten Vorteile wegen ihrer langen Halbwertszeit, was eine Verbesserung im Sinn einer kontinuierlicheren postsynaptischen Rezeptoraktivierung bedeutet.

Eine Monotherapie der Parkinsonerkrankung mit Dopaminagonisten ist prinzipiell möglich und wird in frühen Stadien durchgeführt. Monotherapien mit Dopaminagonisten werden hauptsächlich bei jüngeren Parkinsonpatienten eingesetzt (Erkrankungen vor dem 40. Lebensjahr), da bei diesen Patienten frühe und heftige L-Dopa-Diskinesien auftreten sowie bei neu diagnostizierten (de-novo) Patienten. Zumeist wird bei Fortschreiten der Erkrankung nach und nach zusätzlich L-Dopa verabreicht.

Die klinische Praxis hat gezeigt, dass eine „Add-On“-Therapie (adjuvante Therapie) mit Dopaminagonisten eine L-Dopa-Dosisverringerung und eine Verringerung bereits bestehender Dyskinesien bewirken kann. Grundsätzlich ist dies mit jedem verfügbaren Dopaminagonisten möglich, die Auswahl des jeweiligen Medikaments muss sich nach individuellen Patientenerfordernissen bzw. nach Verträglichkeit richten.

Zur Notfalltherapie bei „Off“-Zuständen in der fortgeschrittenen Parkinsonerkrankung wird Apomorphin, ein Dopaminagonist, der als Injektion verfügbar ist gegeben und konnte gute kurzfristige Effekte nachweisen. Es steht eine Infusionstherapie mit diesem Dopaminagonisten ebenfalls zur Verfügung um schwere Dyskinesien zu behandeln.

Die älteren, klassischen Dopaminagonisten sind von Ergotalkaloiden abgeleitete Dopaminagonisten (ergote Dopaminagonisten), die neueren Präparate haben keine ergotalkaloide Struktur, sind daher nicht-ergot.

4.3 Fragestellung

Dopaminagonisten werden bei der Therapie der Parkinsonerkrankung regelmäßig eingesetzt. Dem Bericht liegen folgende Fragestellungen zugrunde:

- Welche medizinische Wirksamkeit und Sicherheit haben Dopaminagonisten bei der Therapie der parkinsonschen Erkrankung?
- Welche Kosteneffizienz hat die Therapie mit Dopaminagonisten im Vergleich zu übrigen beim Parkinson eingesetzten Therapien?
- Gibt es ethische Bedenken für den Einsatz dieser Therapie?
- Welche Empfehlungen können für den Einsatz der Dopaminagonisten zur Therapie des Parkinsons für das deutsche Gesundheitssystem gegeben werden?

4.4 Methodik

Es fand eine systematische Literaturrecherche in allen relevanten medizinischen Literaturdatenbanken statt. Anschließend wurde die gefundene Literatur von zwei Reviewern unabhängig bewertet und für den vorliegenden HTA-Bericht verwertet. Als Methode sollten möglichst hochwertige Analyseverfahren eingesetzt werden, was jedoch wegen der schlechten Vergleichbarkeit und oftmals mangelhafter Studiengüte nicht machbar war. Deshalb wurde auf qualitative Syntheseverfahren zurückgegriffen.

4.5 Ergebnisse und Diskussion

4.5.1 Dopaminagonisten mit ergoter Struktur

Zu den ergoten Dopaminagonisten zählen Alpha-Dihydroergocriptin (DHEC), Bromocriptin, Lisurid, Cabergolin, Pergolid.

Die Studien zur Wirksamkeit der ergoten Dopaminagonisten beinhalten Studien zur Initial-, Mono- und „Add-On“-Therapie, sind daher untereinander nicht vergleichbar. Grundsätzlich wird über eine gute Wirksamkeit der Dopaminagonisten auf Dyskinesien berichtet, wobei signifikante Unterschiede zu Placebo erzielt wurden. Die Wirksamkeit der Dopaminagonisten auf die Symptomatik im Allgemeinen zeigt sich geringer als bei L-Dopa, obwohl bei Einsatz als Initialtherapie der Beginn der L-Dopa-Medikation hinausgezögert und die Dosierung lange Zeit niedrig gehalten werden kann.

Zum Medikament Bromocriptin wurden die einzigen Zehn-Jahres-Studien zur Mortalität durchgeführt. Zum Vergleich wurden die standardisierten Sterbetafeln herangezogen. Es zeigten sich nach Auswertung der Ergebnisse in beiden Studien keine Unterschiede in der Mortalität zwischen Bromocriptin- und L-Dopa-Behandlung.

Die Nebenwirkungen in dieser Gruppe der Dopaminagonisten zeigen sich vor allem in Übelkeit und Erbrechen, gefolgt von Schwindel und Schläfrigkeit. Eine Arbeit von 2004 weist auf eine auffällige Häufung an Valvulopathien unter Behandlung mit Pergolid hin.

4.5.2 Dopaminagonisten mit nicht-ergoter Struktur

Zu den neueren nicht-ergoten Dopaminagonisten zählen Ropinirol, Pramipexol, Rotigotin und Piribedil.

Die Studien zu den nicht-ergoten Dopaminagonisten zeigten wie auch die ergoten eine gute Wirkung auf Dyskinesien, als Monotherapie zu Beginn der Erkrankung eingesetzt kann der Beginn der L-Dopa-Therapie hinausgezögert werden, bei Anwendung als adjuvante Therapie können die L-Dopa-Dosierungen lange Zeit gering gehalten werden.

Ähnlich wie bei den ergoten Dopaminagonisten ist die erste direkte Wirkung auf die Symptome schwächer als unter Behandlung mit L-Dopa, jedoch signifikant besser als im Vergleich zu Placebo. Der neueste Dopaminagonist Rotigotine wurde zur transdermalen Anwendung per Wirkstoffpflaster entwickelt und lässt sich so kontinuierlich, in einem Zeitraum von 24 Stunden applizieren.

Zu den nicht-ergoten Dopaminagonisten wurden bereits Studien mit bildgebenden Verfahren durchgeführt, wobei sich unter der Behandlung mit Ropinirol die fortschreitenden Verluste der striatalen ¹⁸F-Dopa-Messungen verlangsamen ließen. In einer anderen Studie ließen sich unter der Behandlung mit Pramipexol die Beta-CIT-Werte verringern.

In pharmakoökonomischen Untersuchungen zum Kosten-Nutzen-Verhältnis liegt das inkrementelle Kosten-Wirksamkeitsverhältnis sowohl bei früher Parkinsonerkrankung als auch im fortgeschrittenen Stadium pro qualitätsadjustiertem Lebensjahr unter dem US-Durchschnitt, nach üblicher Klassifikation solcher Therapien von 20.000 USD.

Die Nebenwirkungen treten seltener auf, als bei den ergoten Dopaminagonisten und sind nach den Berichten in hochwertigen Studien weniger stark.

4.5.3 Apomorphin

Der Dopaminagonist Apomorphin zählt zu den ältesten angewendeten Medikamenten aus dieser Gruppe. Er nimmt in der Reihe dieser Medikamente eine Sonderstellung ein, da die Behandlung mittels intermittierenden Bolusinjektionen oder kontinuierlicher Apomorphininfusion durchgeführt wird. Das Medikament wird als Notfallmedikation bei schweren Dyskinesien eingesetzt.

Zwei methodisch hochwertige Studien konnten gefunden werden. In der ersten Arbeit wurde von einer relativ schnellen Wirksamkeit der Apomorphininjektion berichtet, die jedoch auch kürzer anhält als die Vergleichsmedikation mit L-Dopa. In der zweiten Studie wurde über signifikante Verbesserungen der UPDRS-Scores und der täglichen „Off“-Zeiten im Vergleich zu Placebo berichtet.

Die Nebenwirkungen zeigen sich mit allen anderen Dopaminagonisten vergleichbar. Es treten sowohl die bekannten Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Schläfrigkeit auf, als auch psychiatrische Störungen (Verwirrtheit, Halluzinationen etc.).

4.5.4 Vergleiche der Wirksamkeit der Dopaminagonisten untereinander

In einer Übersichtsarbeit wurden die Dopaminagonisten Ropinirol, Pramipexol und Pergolid dem älteren Bromocriptin gegenübergestellt. Die drei neueren Dopaminagonisten zeigten häufiger bessere Wirksamkeit gegenüber Bromocriptin. Aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der Studien kann jedoch keine Aussage über das Ausmaß der Unterschiede gemacht werden.

Eine unsystematische Übersichtsarbeit vergleicht die Wirksamkeit verschiedener Dopaminagonisten zur adjunktiven Therapie mit L-Dopa. Darin zeigte sich kein Unterschied zwischen den oralen Dopaminagonisten. Es wurden darin weder Vergleiche mit Apomorphin noch mit Rotigotin vorgenommen [A. d. V.].

4.5.5 Vergleiche von Dopaminagonisten mit anderen Antiparkinsonmedikamenten

Einige Studien wurden zu Vergleichen der Wirksamkeit von COMT-Hemmern, MAO-B-Hemmern und Dopaminagonisten durchgeführt. In eine Metaanalyse wurden sieben Studien einbezogen. Die Ergebnisse zeigten, dass alle Dopaminagonisten und auch die 2-Catechol-O-Methyltransferasehemmer (COMT-Hemmer) eine signifikante Reduzierung der L-Dopa-Dosen gegenüber dem Ausgangswert aufwiesen.

In einer Studie zeigte sich eine vergleichbare Wirkung des MAO-B-Hemmers und des Dopaminagonisten auf die Scores der UPDRS und des PDQ. Nur in der Skala „Lebensqualität“ des PDQ zeigte sich der MAO-Hemmer Tolcapon gegenüber dem Dopaminagonisten Pergolid überlegen. Dies deckt sich mit dem höheren Auftreten von Nebenwirkungen in der Pergolidgruppe.

Die Überlegung, welche Therapiestrategie bei Parkinsonpatienten verfolgt werden sollte, hängt von mehreren Faktoren ab. Wie aus den Empfehlungen zahlreicher Experten hervorgeht, muss die Therapie dem individuellen Einzelfall angepasst werden. Eine wichtige Überlegung spielt das Alter der Patienten zu Beginn der Erkrankung. Bei jüngeren De-novo-Patienten (zumeist unter 65 Jahren) liegt das Risiko für die Entwicklung von motorischen Fluktuationen und Dyskinesien wesentlich höher und daher wird versucht, L-Dopa erst später einzusetzen.

Die Behandlung der Parkinsonsymptomatik mit L-Dopa plus einem peripheren Decarboxylasehemmer, ist nach wie vor der Goldstandard. Dopaminagonisten haben in der Behandlung des Parkinsonsyndroms seit Jahrzehnten einen festen Stellenwert zur Behandlung motorischer Komplikationen und Dyskinesien, die häufig als Spätfolgen der Behandlung mit L-Dopa auftreten.

In der Monotherapie zu Beginn der Erkrankung (de-novo Patienten) zeigten die Dopaminagonisten eine schwächere Wirkung auf die Symptomatik im Vergleich zu L-Dopa. Es kann jedoch die erste Gabe von L-Dopa mit Hilfe der Dopaminagonisten hinausgezögert und durch eine weitere zusätzliche Gabe zu L-Dopa können die Dosierungen lange Zeit gering gehalten werden.

Weitere positive Wirkungen der Dopaminagonisten liegen in ihrer Effektivität auf die Spätfolgen der L-Dopa-Therapie. Bei schweren Dyskinesien und anderen Motorfluktuationen konnte bei einigen Dopaminagonisten gute Erfolge nachgewiesen werden. Bei den anderen wurde diese Frage nicht untersucht.

Gegenüber Placebo konnten Dopaminagonisten in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (RCT) signifikante Verbesserungen der Parkinsonsymptomatik nachweisen. Dieser Vorteil ist besonders bei Patienten von Nutzen, die ein frühes Parkinsonsyndrom entwickeln, da bei ihnen die Gefahr gegeben ist, L-Dopa-Spätfolgen relativ früh und schwer zu erleiden.

Als Adjuvans zu L-Dopa zeigten sich Dopaminagonisten besonders wirksam zur Behandlung von Motorfluktuationen und „End-of-Dose“-Dyskinesien bei fortgeschrittener Parkinsonerkrankung. Es konnten bei Einsatz dieser Medikamentengruppe immer signifikante Verbesserungen in den Bewertungskatalogen „Aktivitäten des täglichen Lebens“ oder „Motorische Untersuchung“ der

UPDRS-Scores erreicht bzw. konnte die Dosierung von L-Dopa herabgesetzt oder verringerte Tages-„Off“-Zeiten beobachtet werden.

4.6 Kosten der Dopaminagonisten

Beim Vergleich der Kosten von Dopaminagonisten gegenüber anderen Antiparkinsonmedikamenten wird klar, dass diese Gruppe die teuerste Medikamentengruppe ist.

Aus den vorliegenden Studien zu den Kosten-Nutzen-Verhältnissen wird von den Autoren jedoch gefolgert, dass durch eine differenzierte Therapie der Parkinsonerkrankung (zeitgerechter Einsatz von Dopaminagonisten) es zu einer Verschiebung zwischen Medikamentenkosten und sonstigen Kosten kommt. Während die Medikamentenkosten deutlich ansteigen, wird eine Reduktion der nichtmedikamentösen Kosten erzielt, so dass die Gesamtkosten als unverändert erwartet werden können. Die größten Reduktionspotentiale werden bei der stationären Behandlung und bei der hinausgezögerten Pflegebedürftigkeit erwartet.

4.7 Ethische Betrachtungen

In ethischer Hinsicht muss bei der Parkinsontherapie auf die verringerte Lebensqualität der Parkinsonpatienten geachtet werden. Daher steht im Allgemeinen eine schnell wirksame und anhaltende Symptomtherapie im Vordergrund. Daher gilt L-Dopa noch immer als Goldstandard, obwohl die Spätkomplikationen erwiesen sind.

Die Nebenwirkungen der Dopaminagonisten nehmen in den Studien einen umfangreichen Platz ein. In vielen Studien wird von hohen Drop-Out-Raten wegen untolerierbaren Nebenwirkungen gesprochen. Hier muss das Problem der vermehrt aufgetretenen Valvulopathien unter Pergolidbehandlung erwähnt werden. Dies ist laut DGN-(Deutsche Gesellschaft für Neurologie) Leitlinie als indikationsbegrenzende Nebenwirkung zu beurteilen. Beim Vergleich mit L-Dopa stellen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede heraus. Auch im Vergleich untereinander zeigen die Dopaminagonisten vergleichbare Nebenwirkungsraten.

Während der Behandlung mit Dopaminagonisten schätzten die Studienteilnehmer im ganzen Durchschnitt keine schlechtere Lebensqualität gegenüber anderen Behandlungsformen ein.

4.8 Schlussfolgerung

Die Evidenz in der bewerteten Literatur zum Thema der Dopaminagonisten zur Behandlung des Parkinsonsyndroms weist auf eine gute Wirksamkeit der Medikamentengruppe bei Anwendung als Monotherapie von jüngeren neu diagnostizierten Parkinsonpatienten, oder als zusätzliche Gabe zu L-Dopa, bei älteren Patienten in fortgeschritteneren Stadien der Erkrankung hin.

Bei ersterem Anwendungsgebiet lässt sich die zusätzliche Gabe von L-Dopa auf einen möglicherweise um viele Monate bis wenige Jahre späteren Zeitpunkt hinausschieben. Auch die Dosierung von L-Dopa kann dadurch über viele Jahre geringer gehalten werden, wodurch die L-Dopa-assoziierten Spätkomplikationen nicht in demselben Maß auftreten.

Beim zweiten Anwendungsgebiet lassen sich Motorfluktuationen und Dyskinesien signifikant reduzieren. Es konnten gute Ausgleichsfunktionen auf motorische Fluktuationen und andere Bewegungsphänomene der Parkinsonerkrankung beschrieben werden.

Die Medikamentengruppe ist nicht so gut dafür geeignet, generell als Ersatz für L-Dopa eingesetzt zu werden. Dafür reicht ihre Effektivität auf die Hauptsymptomatik nicht aus. Für einen solchen Einsatz kann sie auch als zu teuer angesehen werden. Das gilt jedoch nicht für die speziellen Einsatzgebiete der Dopaminagonisten.

5 Summary

5.1 Health political background

Parkinson's disease is a chronic neurodegenerative disease which frequency increases whose causes are unknown and whose therapies partly are connected to a clear reduction of the quality of life. This disease is well known in the society. Patients are easily recognized and in the case of no adequate therapy they suffer of social isolation. Illnesses within the age of active working are not rare.

Miscellaneous therapy approaches which considerably show different effects, side effects as well as costs exist. Each patient has to be considered individually, but the decision for a treatment is an evaluation of a more cost intensive therapy, improve of quality of life and a possible delay for severe stages for the disease.

There is the political question, whether the need for additional financial expenditure can be compensated by a delay of the disease, reduced hospital costs or costs for nursing.

What can a health politician do to improve the problem of these patients? Is it just to pay more for the patients? Is there a general social advantage which can be achieved?

From the scientific point of view there are many hints that the dopamine agonists – the more expensive class of substances is worth to be paid because reductions of costs in the field of long-term-care or an early stop of working can be postponed.

These facts should be brought to a detailed health economic evaluation since these individual indications from international studies are not transferable directly to the German health system with such a certainty, which is necessary for real political decisions.

5.2 Introduction

Parkinson's disease is a chronic degenerative organic disease which cause is unknown. A disappearance of cells with melanin in the substantia nigra is considered as biological artefact of the disease, which causes a degenerative loss of neurons in the corpus striatum of mesencephalon. This structure produces also the transmitter substance dopamine. Due to this disappearance of cells dopamine is not produced in a sufficient quantity which is needed for movement of the body.

The clinical symptoms of Parkinson's disease is mainly the bradykinesia, tremor (especially one-sided in rest), and rigor (muscles tends to resistance at passive movement), and occurs when 50 to 60% of the cells disappeared and the lack of dopamine is about 80 %.

This HTA-report will evaluate the effectiveness of dopamine agonists for the treatment of Parkinson's disease.

5.3 Questions

Dopamine agonists are used regularly for Parkinson's disease. This report tries to answer the following questions:

- What about the effectiveness and safety of dopamine agonists with the treatment of Parkinson's disease?
- What is the cost-efficiency of the therapy with dopamine agonists in comparison to other therapies?
- Are there ethical considerations important when this therapy is used?
- Which recommendations can be given for the German health care system for the use of dopamine agonists?

5.4 Methods

A systematic literature search was done in all relevant literature databases. The identified literature was examined by two independent reviewers and analysed for this report. The method for information synthesis should be quantified as much as possible which was difficult due to the bad direct

comparison of the studies and the frequent lack of quality of the studies in the sense of evidence based medicine. Therefore qualitative methods of information synthesis were used.

5.5 Background of the disease

About 250,000 people suffer on Parkinson's disease in Germany. Another 100,000 can be assumed as not detected. Up to 180 patients per 100,000 habitants are estimated. About 1 % of the 60-years old people and 3 % of the 80-years old people have Parkinson's disease. 10 % of the patients are younger than 40 years, 30 % younger than 50 years. 40 % get the disease between 50 and 60 years. Men have a double risk to get the disease then women. Incidence is increasing with age.

The clinical symptoms of Morbus Parkinson is mainly the bradykinesia, tremor (especially one-sided in rest), and rigor (muscles goes in resistance to passive move, when 50 to 60 % of the cells disappeared and the lack of dopamine is about 80 %).

5.6 Diagnostic methods

An important method for the evaluation of the functionality is the UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) especially the part II "Activities of daily living", which comprehend an evaluation of the most important activities of a person, like talking, swallowing, writing, cutting food, practicability, hygiene, turn in bed, falling, walking, tremor and recognition.

Some procedures are necessary for testing the loss of dopamine neurons in the nigrostriatal region. That is the PET (positron emission tomography) which needs the 6-fluorotopa marker.

An alternative method is SPECT (Single Photon emission tomography). The representation is done with the use of the ligand ^{123}J -IPT or ^{123}J -Beta-CIT, which can bind dopamine receptors. Postsynaptic dopamine receptors can be detected by ^{123}J -IBZM. The loss of nerve ending in the corpus striatum can be detected by ^{123}I -FP-CIT by a reduced density of dopamine-transporting proteins.

5.7 Dopamine agonists for treatment of Parkinson's disease

5.7.1 Levodopa – the gold standard in the treatment of Morbus Parkinson

Since the introduction in the 1960's L-Dopa (levodopa) is considered as the most effective therapy of Parkinson's disease, which reduces all cardinal symptoms and which is improved since then. At the beginning pure levodopa was used with doses of 300 to 400 mg per day to achieve a good therapeutic success. This led to side severe and frequent effects, because the major part of the substance is converted in the gastro intestinal tract to dopamine and other catecholamines.

The first improvement was the application of additional L-Dopa decarboxylase inhibitors, which reduced the peripheral conversion and can not pass the blood-brain-barrier to lower the side effects. Nowadays L-Dopa-therapy is always combined with decarboxylase inhibitors and/or COMT-inhibitors.

The deterioration continues due to the proceeding process in the substantia nigra which can not be influenced. The long-term-side effects – motoric complications – are the known problem of L-Dopa-Therapy. These are the motoric late-complication, like dyskinesia, hyperkinesias or akinesia. Especially akinesia which appears with the highest possible dose after a long-term-treatment (End-of-dose akinesia) a combination between intake of L-Dopa and motion can be seen.

5.7.2 Other antiparkinson substances

All other pharmaceuticals which are used for the treatment of Parkinson's disease can be classified into two classes - those substances which have an effect for the dopaminergic system and those with an effect for the basal ganglion cells.

The class of medication which effects the basal ganglion cells is the older one, modify the ganglion cells of the motoric system and show a lower effect. These are the class of anticholinergica and the NMDA-antagonists.

The huge class of dopaminergic substances are levodopa, monoaminoxidase-inhibitors (MAO-B-inhibitors), COMT-inhibitors and dopamine agonists.

5.7.3 Dopamine agonists

In practice dopamine agonists play an important role in the therapy of Parkinson's disease, because the corresponding receptors are targeted directly. Most of the pharmaceuticals develop the effect directly at the D2-receptors, whereas the role of different types of receptors is still unknown. All dopamine agonists have a direct effect to the dopamine receptors; they differ in respect to half-life and special effects to different subtypes of dopamine receptors (D1, D2, D3). The latest dopamine agonists have advantages because of the long half-life, which improves the sense of a continuous postsynaptic activation of the receptors.

A mono therapy of Parkinson's disease is possible with dopamine agonists and is used in early stages. In the course of time doses need to be increased with following side effects. Mono therapies are used especially with younger patients (before 40) due to early and severe L-Dopa-dyskinesia.

Clinical practice has shown that an add-on-therapy with dopamine agonists can reduce the dose of L-dopa or can reduce dyskinesia. Basically this is possible with all the dopamine agonists; the selection of the specific substance is due to the individual patient and the tolerance.

Older dopamine agonists are ergotic dopamine agonists (derived from ergotic-alkaloids), later substances are not ergotic anymore and do not have an ergotic-alkaloid structure.

Dopamine agonists with ergotic structure

Ergotic dopamine agonists are alpha-dihydroergocriptine (DHEC), bromocriptine, lisuride, cabergoline, pergolide.

Studies to the effectiveness of ergotic dopamine agonists are studies for the initial therapy, mono therapy and add-on-therapy. These studies are not comparable to each other. Basically these show a good effectiveness of dopamine agonists against dyskinesia and significant differences are proven. The effectiveness of dopamine agonists is weaker than this of levodopa, although the use of initial therapy at the beginning of the disease can postpone the use of levodopa or can reduce its dose for a longer period.

For Bromocriptine there are ten-years-studies for mortality. Life tables were used for comparison. There are no differences between bromocriptine and levodopa in respect to mortality.

The side effects of this group of dopamine agonists are nausea and vomiting, further dizziness and hypersomnia. A publication from 2004 showed a suspicious increased incidence of valvulopathy under treatment with pergolide.

Dopamine agonists with non-ergotic structure

These later non-ergotic dopamine agonists are ropinirole, pramipexole, rotigotine and piribedil.

Studies for non-ergotic dopamine agonists show as well as ergotic substances a good effect against dyskinesia. These medications can be used at the beginning of a disease to postpone the use of levodopa or to reduce the dose of levodopa in case of an add-on-therapy.

Similar to ergotic dopamine agonists the first direct effects against the symptoms of Parkinson disease are weaker than with levodopa, but significant better than with placebo. The latest dopamine agonist rotigotine was developed for transdermal use as tape and is active over a period of 24 hours.

Non-ergotic dopamine agonist studies with imaging were done and under ropinirol the progressive loss of striatal F-Dopa measurement could be postponed. Another study with pramipexol could show that the beta-CIT-parameters could be reduced.

Pharmacoeconomic studies show that the cost-benefit ratio is about US \$ 20,000. This incremental cost-effectiveness ratio as well the costs per QALY is under the US-average.

The side effects are less frequent than with ergotic dopamine agonists and also not so severe.

Apomorphine

The dopamine agonist apomorphine is one of the oldest used medications out of this group. It has a special position, because the treatment is done by bolus injections or infusion.

Two very qualitative good studies could be found. The first one reports a quick effect of this injection, but the effect does not last as long as L-dopa. The second one reports a significant improvement of the UPDRS-Score and the daily periods of "off-time" in comparison to placebo. This medication is used for emergency treatment.

The side effects are comparable with other dopamine agonists. There are nausea, vomiting, hypersomnia as well as psychiatric disorders (confusion, hallucination).

Comparisons of the effect of dopamine agonists

In a review the later dopamine agonists ropinirol, pramipexol and pergolide were compared to the older substance bromocriptin. The newer substances show a better effectiveness, the differences can not be interpreted due to a lack of direct comparability.

An unsystematic review compares the effectiveness of different dopamine agonists as add-on-therapy with levodopa. No difference could be found between the oral dopamine agonists.

Comparisons of dopamine agonists with other antiparkinsonian treatment

Some studies were done for comparison of COMT-inhibitors, MAO-B-inhibitors and dopamine agonists. A meta analysis included seven studies. The results show, that all dopamine agonists could reduce the L-dopa dose significantly.

One publication showed a comparable effectiveness of MAO-B-inhibitor tolcapone and dopamine agonist pergolide in respect to the UPDRS-Score and the PDQ. Only the scale quality of life of the PDQ the MAO-inhibitor tolcapone was superior to the dopamine agonist pergolide. The pergolide group had a higher incidence of side effects.

Costs of dopamine agonists

When the prices are compared dopamine agonists are the most expensive ones for Parkinson treatment. The authors of the relevant studies conclude, that due to the cost-benefit-ratios it is seen, that the higher cost for dopamine agonists can be compensated by other costs. The increased costs for medication can be compensated by reduced costs especially costs for inpatient care or postponed need for long term care.

Ethical considerations

From ethic view the reduced quality of life has to be considered. Therefore an effective and long lasting improvement of symptoms is primary focused. L-Dopa is still the gold standard although the late complications are known.

Side effects are a big issue in the studies. Many studies demonstrate high rates of drop-out due to not tolerable side effects. There are no differences of the profile of side effects to levodopa. The dopamine agonists have comparable profiles, but some reported problems appear as more severe (e.g. vulvopathies under use of pergolid).

Dopamine agonists demonstrate that they do not deteriorate quality of life generally in comparison to other kinds of treatment.

5.8 Discussion

The strategy of treatment is depending of some factors. Recommendations of many experts show, that the treatment must be planned individually. Age at the beginning of therapy is very important. For younger patients (under 65 years) the risk for development of motoric fluctuations is much higher and therefore it is tried to use levodopa only at later stages of the disease.

The treatment of symptoms with levodopa and an additional decarboxyl-inhibitor is still the gold standard. Dopamine agonists have a fix place for the treatment of motoric fluctuations and dyskinesia, which are the late complications of a treatment with levodopa.

Dopamine agonists show a weaker effectiveness in comparison to levodopa. The positive effect of dopamine agonists are the late complications of levodopa. Early treatment with dopamine agonists can lower the increasing dose of levodopa or can postpone the use of levodopa.

Dopamine agonists could show significant improvement of symptoms of Parkinson disease in RCT. The advantage is especially for early stages of the disease an avoidance of the late complications of levodopa.

Motor fluctuations and end-of-dose dyskinesia can be reduced when dopamine agonists are used as add-on-therapy to levodopa. Significant improvements could be demonstrated according to the UPDRS-Score and the reduction of the daily "off-periods".

5.9 Conclusions

The evidence of dopamine agonists for the treatment of Parkinson disease shows a good effectiveness as monotherapy for new incidences and for additional use for older patients with more severe stages of the disease.

Levodopa use can be postponed for months until years. The dose of levodopa can be reduced for years and the reduced late complications of levodopa can be demonstrated.

Motor fluctuations and dyskinesia can be reduced statistically significant. Dopamine agonists can moderate movement disorders due to the disease.

Dopamine agonists are not recommended to be a substitute for levodopa. The effectiveness is too weak and too cost intensive. The use can be considered as cost-effective in the described fields of indication.

6 Hauptdokument

6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Die Parkinsonerkrankung ist eine neurodegenerative Erkrankung, deren Häufigkeit zunimmt, deren jedoch Ursachen unbekannt und deren Therapien teils mit deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität verbunden sind. In der Gesellschaft ist diese Erkrankung unter dem Begriff Schüttellähmung bekannt und dem Bürger ein Begriff. Patienten ohne adäquate Therapie sind in der Regel leicht erkennbar und werden im Fall einer nicht optimalen Therapie oftmals in die soziale Isolation gedrängt. Erkrankungen innerhalb des erwerbsfähigen Lebensalters sind nicht selten.

Diesem Problem stehen nun verschiedenartige Therapieansätze gegenüber, die deutlich unterschiedliche Wirkungen, Nebenwirkungen sowie Kosten aufweisen. Abgesehen von der Einzelfallbetrachtung des individuellen Patienten ist die gesundheitspolitische Problematik aufzugreifen, dass bei der Anwendung von Dopaminagonisten ein Abwägen zwischen einem finanziellen Mehraufwand, einer Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen und der Möglichkeit der Verzögerung des Vollausbruchs dieser Erkrankung notwendig ist.

Gesundheitspolitisch stellt sich die Frage, ob dem finanziellen Mehraufwand der Therapie mit Dopaminagonisten ein möglicherweise verringerter finanzieller Aufwandsbedarf im Fall des Hinauszögerns der Erkrankung gegenüber steht.

Was kann ein Gesundheitspolitiker tun, um die Problemlage der Betroffenen zu verbessern? Ist das Zur-Verfügung-Stellen dieser Medikation (Produkte aus dieser Medikamentengruppe) alles, was seitens der Politik getan werden kann? Gibt es dafür einen allgemeinen gesellschaftlichen Vorteil, der erzielt werden kann?

Aus der wissenschaftlichen Beurteilung mehren sich Hinweise, denen zu folge die Verabreichung dieser teureren Substanzklasse zu einer tatsächlichen Verzögerung der schlimmen Stadien der Erkrankung führt. Damit kann eine Pflegebedürftigkeit, teils auch eine vorzeitige Aufgabe der Berufsausübung in ihrer Häufigkeit reduziert werden. Dieser Sachverhalt sollte einer ausführlichen gesundheitsökonomischen Beurteilung zugeführt werden, da diese Einzelhinweise aus internationalen Studien nicht direkt auf das deutsche Gesundheitssystem mit jener Sicherheit übertragbar sind, die für realpolitische Entscheidungen notwendig sind.

Mit vorliegendem HTA-Bericht soll die Wirksamkeit der Dopaminagonisten zur Behandlung der Parkinsonerkrankung sowie die Kosteneffektivität der Intervention überprüft werden.

6.2 Einleitung/wissenschaftlicher Hintergrund

6.2.1 Grundlagen der Erkrankung

Die Parkinsonkrankheit ist ein chronisch-fortschreitendes organisches Nervenleiden, dessen Ursachen noch unbekannt sind. Pathologisch anatomisch gilt ein Untergang von melaninhaltigen Zellen in der Substantia nigra als Substrat der Erkrankung, wodurch ein degenerativer Zellverlust von Neuronen im Corpus striatum einer Zellstruktur im Mittelhirn, verursacht wird, die unter anderem die Transmittersubstanz Dopamin erzeugt. Durch diesen Zelluntergang wird der Botenstoff Dopamin nicht in ausreichendem Maß gebildet, der für die Bewegungsabläufe benötigt wird³¹.

Die klinische Symptomatik des Morbus Parkinson besteht hauptsächlich in Bewegungsverarmung (Bradykinese), Tremor (Schüttelbewegungen, die vor allem einseitig, im Ruhezustand auftreten) und Rigor (zäher, gleichmäßiger Widerstand der Muskulatur bei passiver Bewegung) und tritt erst auf, wenn ca. 50 % bis 60 % der Zellen untergegangen sind und der Dopaminmangel im Corpus striatum etwa 80 % erreicht hat. Durch den Dopaminmangel werden in weiterer Folge Gleichgewichtszustände mit den Transmittern der Basalganglien gestört, die an der Regulierung der Motorik beteiligt sind. Dies kann Symptome des Parkinsons entweder verstärken oder aber ausgleichen.

Die Entstehung (Pathogenese) der Erkrankung ist weitgehend unbekannt. Die Erkrankung ist in ihrer Symptomatik komplex, deshalb ist eine Vielzahl an Entstehungsformen möglich. Als Ursachen werden genetische Dispositionen ebenso diskutiert wie Intoxikationen. Symptome wie beim Parkinsonsyndrom wurden auch in Verbindung mit Giften wie 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin (MPTP) sowie Infektionen genannt (zitiert nach Olanow, Koller⁸²).

6.2.2 Epidemiologie

Etwa 250.000 Menschen sind derzeit in Deutschland an Morbus Parkinson erkrankt. Eine Dunkelziffer von etwa 100.000 Betroffenen wird aber vermutet. Bis zu 180 Kranke pro 100.000 Einwohner werden angenommen. Etwa 1 % der 60-Jährigen und 3 % der 80-Jährigen haben Morbus Parkinson. 10 % der Patienten sind jünger als 40 Jahre, 30 % jünger als 50 Jahre. 40 % erkranken im Alter zwischen 50 und 60 Jahren. Männer haben ein doppelt so hohes Risiko an Morbus Parkinson zu erkranken wie Frauen. Die Inzidenz steigt bei beiden Geschlechtern deutlich mit dem Alter (www.neuro24.de/parkinson.htm).

Die Symptome eines Morbus Parkinson treten im Allgemeinen zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr auf, wobei die Inzidenz im sechsten Lebensjahrzehnt am größten ist. Eine Parkinsonerkrankung, die vor dem 20. Lebensjahr beginnt, wird als „juvenile Parkinson´s Disease“ (JPD) bezeichnet; bei Beginn zwischen dem 21. und 40. Lebensjahr spricht man von Morbus Parkinson mit frühem Beginn^{141, 175}. JPD ist selten; in einer Studie waren nur vier von 380 Parkinsonpatienten unter 20 Jahre alt¹²⁴.

Eine systematische Übersichtsarbeit aus Großbritannien zu Inzidenzstudien der Parkinsonerkrankung umfasste 25 internationale Arbeiten. Diese Studien ergaben vergleichbare Inzidenzzahlen von 16 bis 19 Fällen pro 100.000 pro Jahr. Nur die italienische Studie zeigte eine geringere Inzidenz, nämlich 8,4 Fälle auf 100.000 pro Jahr. Der Grund dafür blieb unklar. Fünf der Studien zeigten eine höhere Inzidenz für Männer¹¹⁵.

Zum höheren Risiko der männlichen Bevölkerung an Parkinsonsyndrom zu erkranken wurde eine Metaanalyse, die internationale Daten zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalitätsraten der Parkinsonerkrankung zugrunde legte, erstellt. Die Variabilität der weltweiten Bevölkerung wurde darin abgebildet. Es konnte ein um den Faktor 1,5 höheres Risiko für Männer, am Parkinsonsyndrom zu erkranken, festgestellt werden. Als mögliche Gründe dafür wurden toxische Expositionen, Schädel-Hirn-Traumen, ein östrogenen Schutzfaktor, mitochondriale Dysfunktionen und genetische Risikofaktoren angegeben¹⁸⁶.

6.2.3 Medikamente in der Behandlung des Morbus Parkinson

6.2.3.1 Levodopa (L-Dopa) – Goldstandard in der Parkinsonbehandlung

Seit ihrer Einführung in den 60-er Jahren gilt L-Dopa als die wirksamste Parkinsontherapie die alle Kardinalsymptome der Erkrankung zurückdrängen hilft, die seither laufend verbessert wurde. Zunächst wurde reines L-Dopa verabreicht, wobei Tagesdosen von 3 bis 4 g zur Erreichung eines guten therapeutischen Erfolgs benötigt wurden. Das führte jedoch zu schwerwiegenden und häufigen Nebenwirkungen, da ein Großteil des Medikaments im Gastrointestinaltrakt und im Kreislauf zu Dopamin und anderen Katecholaminen umgewandelt wird³¹.

Daher wurden als erste wesentliche Verbesserung zusätzlich zu L-Dopa Decarboxylasehemmer verabreicht, die die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden konnten, die periphere Umwandlung jedoch hemmten und damit die Nebenwirkungen einschränkten.

Wenn heute von L-Dopa-Therapie gesprochen wird, sind immer Kombinationen mit den Decarboxylase- und/oder COMT-Hemmern damit gemeint.

Die L-Dopa-Therapie verzögert das Fortschreiten der Erkrankung bei Langzeitanwendung um drei bis fünf Jahre (verglichen mit unbehandelten Parkinsonerkrankten) und steigert die Lebenserwartung etwa in derselben Größenordnung. Die Verschlechterung schreitet aber trotzdem fort, da der zugrunde liegende Prozess in der Substantia nigra nicht beeinflusst werden kann.

Die Langzeitnebenwirkungen – motorische Komplikationen - sind das bekannte Problem der L-Dopa-Behandlung, das sind vor allem die so genannten motorischen Spätkomplikationen. Zu ihnen gehören Dyskinesien (unwillkürliche Überbeweglichkeiten (wie Chorea-Huntington) und motorische Fluktuationen), Hyperkinesien (unwillkürlich ablaufende Bewegungen) und Akinesien (mehrfach tägliche Zustände von Unbeweglichkeit oder zumindest stark eingeschränkter Mobilität). Besonders bei den Akinesien, die sich bei einer individuell angepassten Dosierung zwischen 150 mg und 1.500 mg L-Dopa (mit Decarboxylasehemmern) nach Langzeitbehandlung einstellen („End-of-Dose“-Akinesien) lässt sich ein klarer zeitlicher Verlauf zwischen Einnahme von L-Dopa und Beweglichkeit herstellen. Diese Entwicklung nimmt jährlich ab der erreichten Höchstdosis etwa 10 % zu, hat also nach zehn Jahren das volle Ausmaß erreicht¹⁷³. Unter den oft zitierten „Off“-Phänomenen sind plötzliche

Unbeweglichkeiten von unterschiedlichem Auftreten und Dauer zu verstehen (das „On“ ist hingegen die gut bewegliche Phase), die da sie so unerwartet auftreten einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten ausüben³¹. Unter den „End-of-Dose“ oder „Wearing-Off“-Phänomenen ist gemeint, dass der Effekt einer Dosis L-Dopa nicht mehr zu den gewünschten Ergebnissen führt und die Dauer einer verabreichten Dosis weniger als vier Stunden beträgt⁸².

In einer Übersichtsarbeit zum Thema der medizinischen und chirurgischen Parkinsonbehandlung wurde die Toxizität von L-Dopa wie folgt beschrieben: Obwohl L-Dopa als das potenteste Medikament zur Behandlung der motorischen Symptomatik bei Parkinsonsyndrom beschrieben wird, wird es auch kontrovers diskutiert, was seine möglichen Effekte auf das Fortschreiten der Neurodegeneration betrifft. Mittelpunkt der Diskussion ist die „Hypothese des oxydativen Stresses“. Die meisten Abbauprozesse des dopaminergen Metabolismus beruhen auf oxydativen Mechanismen. Diese Prozesse können Oxydradikale freisetzen, die möglicherweise toxisch auf Neurone wirken. Gerade die Mikrowelt der Substantia nigra kann zu dieser Toxizität beitragen, da ihre hohen Konzentrationen von Iron und Neuromelanin dafür bekannt sind, Oxydradikale zu produzieren. Es wird diskutiert, dass L-Dopa die treibende Kraft für die Oxydradikalisierung sein könnte, wodurch die motorischen Spätkomplikationen erklärbar wären².

6.2.3.2 Sonstige Antiparkinsonmedikamente

Alle anderen Medikamente die zur Behandlung der Parkinsonerkrankung eingesetzt werden sind grundsätzlich in zwei Klassen zu teilen, die Medikamente, die auf das dopaminerge System wirken und diejenigen, die eine Wirkung auf die Basalganglien ausüben⁷.

Folgende Abbildung gibt einen Überblick über die medikamentösen Therapien beim Parkinsonsyndrom:

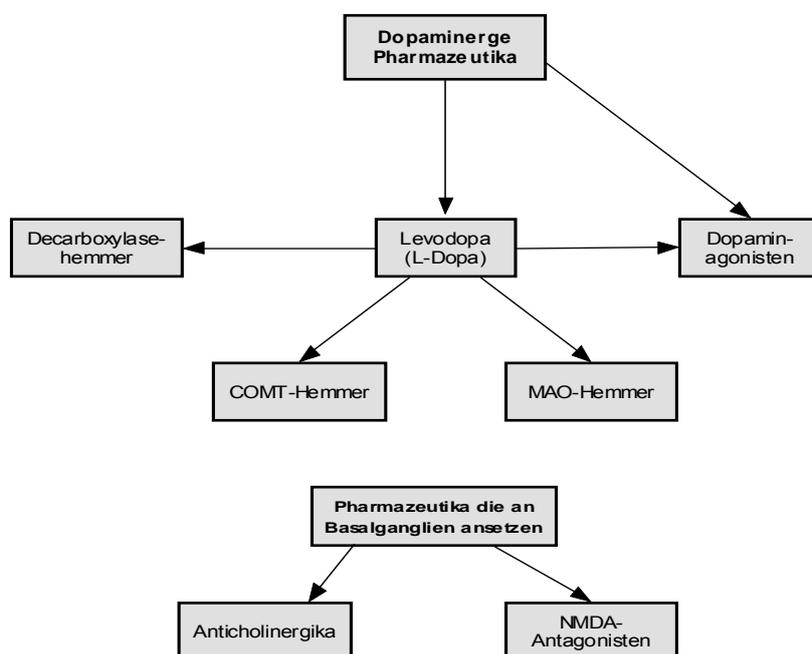


Abbildung 1: Übersicht über die Pharmakotherapien bei Parkinson

COMT = Catechol-O-Transferasehemmer. MAO = Monoaminoxidasehemmer. NMDA = N-Methyl-D-Aspartat-Antagonisten.

Die Medikamentengruppe, die auf die Basalganglien wirkt ist die ältere, diese Medikamente wirken jedoch auf das dem motorischen System zugrunde liegende Gangliensystem, weshalb sie im Allgemeinen eine geringere Wirksamkeit haben. Die beiden Medikamentengruppen der Anticholinergika und der NMDA-Antagonisten fallen in diese Gruppe.

Zur großen Gruppe der dopaminergen Medikamente gehören L-Dopa, MAO-B-Hemmer, COMT-Hemmer und Dopaminagonisten.

6.2.3.3 Dopaminagonisten

In der praktischen Therapie der Parkinsonerkrankung spielen die Dopaminagonisten eine große Rolle, da sie direkt an den Dopaminrezeptoren angreifen. Die meisten Präparate entfalten ihre Wirkung hauptsächlich an den postsynaptischen D2-Rezeptoren, wobei die Bedeutung der verschiedenen Rezeptortypen noch unklar ist. Die neuesten Dopaminagonisten bieten Vorteile wegen ihrer langen Halbwertszeit, was eine Verbesserung im Sinn einer kontinuierlicheren postsynaptischen Rezeptoraktivierung bedeutet.

Eine Monotherapie der Parkinsonerkrankung mit Dopaminagonisten ist prinzipiell möglich und wird in frühen Stadien durchgeführt. Mit der Zeit müssen immer höhere Dosierungen eingesetzt werden, so dass es ebenfalls zu unangenehmen Nebenwirkungen kommt. Monotherapien mit Dopaminagonisten werden hauptsächlich bei jüngeren Parkinsonpatienten eingesetzt (Erkrankungen vor dem 40. Lebensjahr), da bei diesen Patienten frühe und heftige L-Dopa-Dyskinesien auftreten.

Die klinische Praxis hat gezeigt, dass eine „Add-On“-Therapie mit Dopaminagonisten eine L-Dopa-Dosisverringerung und eine Verringerung bereits bestehender Dyskinesien bewirken kann. Grundsätzlich ist dies mit jedem verfügbaren Dopaminagonisten möglich, die Auswahl des jeweiligen Medikaments muss sich nach individuellen Patientenerfordernissen bzw. nach Verträglichkeit richten. Bei Dopaminagonistenunverträglichkeit kann ein anderes derartiges Medikament verabreicht werden, wobei die jeweilige äquivalente Dosis aus der Literatur entnommen werden kann⁸.

Die Indikationen für den Einsatz von Dopaminagonisten werden wie folgt beschrieben:

- Als Monotherapie bei neu diagnostiziertem Morbus Parkinson
- Als frühe Kombinationstherapie mit L-Dopa bei neu diagnostiziertem Morbus Parkinson.
- Als späte Kombinationstherapie bei Patienten, die mit L-Dopa vorbehandelt wurden, zur Beherrschung der Symptomschwankungen
- Als Hochdosistherapie bei fortgeschrittenem Morbus Parkinson mit starken motorischen Fluktuationen

Quelle: Bülau et al.¹⁴

Dopaminagonisten werden seit den 60-er Jahren des 20. Jahrhunderts eingesetzt. Es finden derzeit sieben verschiedene Präparate klinische Anwendung. Darunter gibt es klassische, von den Ergotalkaloiden abgeleitete Dopaminagonisten (ergote Dopaminagonisten) und neuere Präparate, die keine ergotalkaloide Struktur haben, daher nicht-ergot sind. Sämtliche Dopaminagonisten wirken direkt auf die Dopaminrezeptoren, sie unterscheiden sich nur hinsichtlich ihrer Halbwertszeit und ihrer speziellen Wirksamkeiten auf verschiedene Subtypen der Dopaminrezeptoren (D1, D2, D3), Rezeptoren, deren spezifische Unterschiede noch nicht restlos geklärt werden konnten⁹¹. Zu den ergoten Dopaminagonisten gehören Alpha-Dihydroergocriptin (DHEC), Bromocriptin, Lisurid, Cabergolin und Pergolid. Zu den nicht-ergoten zählen Ropinirol und Pramipexol. Diese sieben Präparate sind in Deutschland zugelassen. Apomorphin gehört auch zu dieser Substanzenklasse, nimmt aber eine Sonderstellung durch die subkutane Verabreichungsform ein (die anderen Dopaminagonisten werden oral verabreicht). In neuerer Entwicklung wurde ein Dopaminagonist in Verabreichungsform eines transdermalen Matrixpflasters eingesetzt, er zählt zu den nicht-ergoten Dopaminagonisten¹²¹. Des Weiteren konnte noch Piribedil in der Literatur gefunden werden. Eine ausführliche Darstellung der chemischen Struktur und des Entwicklungsverlaufs der Dopaminagonisten gibt Sit¹⁰⁴.

6.2.4 Das Management der Parkinsonerkrankung

Das Parkinsonsyndrom ist hauptsächlich durch Bradykinesie, Tremor und Rigidity charakterisiert. Zu welchem Zeitpunkt der Erkrankung die symptomatische Therapie beginnen soll, ist umstritten. Einige Experten empfehlen, die Therapie früh zu beginnen, um dem maximalen klinischen Nutzen für die Patienten zu erzielen. Andere wieder empfehlen, den Beginn der Therapie zu verzögern, da sich so das Risiko motorische Komplikationen zu entwickeln, verzögert. Die größte Übereinstimmung besteht

in der Ansicht, die Therapie zu beginnen, wenn die Patienten motorische Einbußen erleiden. Diese Einbußen können durch folgendes charakterisiert sein:

- Ob die Symptome die dominante oder nicht dominante Hand betreffen
- Ob der Patient berufstätig ist oder nicht
- Der Typ der Parkinsonsymptome die vorherrschen (wobei Bradykinesien beeinträchtigender sind als Tremor)
- Das individuelle Gefühl des/der Patienten/in
- Die Einstellung des behandelnden Arztes

Quelle: Olanow et al.^{82, 83}

Zur Diagnose und Behandlung der Parkinsonerkrankung wurde eine Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) herausgegeben, die eine 28-seitige Vorgehensweise zur Diagnostik und Therapie der Erkrankung beschreibt (www.dgn.org/221.0.html).

Folgende Empfehlungen werden daraus im Überblick gegeben:

- Die Diagnose der Parkinsonkrankheit wird klinisch gestellt. Mindestens einmal sollte eine strukturelle zerebrale Bildgebung (CT oder MRT) im Rahmen der Basisdiagnostik erfolgen. Neue Zusatzuntersuchungen erlauben eine präzisere Abgrenzung von den nichtidiopathischen Erkrankungen.
- Parkinsonpatienten unter 70 Jahre ohne wesentliche Komorbidität: Therapieeinleitung der ersten Wahl ist die Monotherapie mit einem Dopaminagonisten. Bei unzureichender Wirkung einer Monotherapie mit Dopaminagonisten oder Unverträglichkeit, bevor eine ausreichend wirksame Dosis erreicht wurde, wird zur weitergeführten Agonistentherapie eine Kombinationstherapie mit L-Dopa eingeleitet.
- Parkinsonpatienten über 70 Jahre oder multimorbide Patienten: Therapieeinleitung der ersten Wahl ist die Monotherapie mit L-Dopa. Bei älteren und multimorbiden Patienten sollte eine Monotherapie mit L-Dopa fortgesetzt werden, solange keine Wirkungsfluktuationen oder andere Therapiekomplicationen auftreten.
- Bei Patienten, die neu auf eine Therapie mit einem Ergotic-Dopaminagonisten eingestellt werden, ist eine kardiovaskuläre Untersuchung durch einen Kardiologen, einschließlich transthorakaler Echokardiographie, durchzuführen. Hierdurch soll eine bereits vorbestehende Herzklappenerkrankung ausgeschlossen werden.
- Patienten unter einer Therapie mit Ergotic-Dopaminagonisten sollten halbjährlich einer körperlichen Untersuchung mit Auskultation des Herzens und der Lunge, sowie jährlich einer transthorakalen Echokardiographie unterzogen werden.

Die Einführung von L-Dopa gilt als der Durchbruch in der Parkinsontherapie. Mittlerweile bieten eine Vielzahl von Herstellern die Substanz in Kombination mit den peripheren Decarboxylasehemmern Carbidopa oder Benserazid an. Therapeutisch gilt L-Dopa noch immer als Goldstandard. Es ist das effektivste Parkinsonmedikament zur Therapie von Akinese und Rigor, welches nachweislich die Mortalität deutlich reduziert. Gleichzeitig wird der Substanz auch der günstigste Kosten-Nutzen-Faktor zugeschrieben.

Den Dopaminagonisten wird derzeit besondere Beachtung geschenkt. Durch diese Substanzen lässt sich der Einsatz des L-Dopa verzögern, in der Kombinationstherapie L-Dopa einsparen und bei motorischen Langzeitkomplikationen eine Besserung erzielen.

Die Dopaminagonisten unterscheiden sich bezüglich ihrer Rezeptorspezifität, Halbwertszeit, Wirkungsdauer, Wirkungsweise, Dosierung, unerwünschten Wirkungen und Preis (etc.). Bezüglich der Äquivalenzdosen bestehen in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben. Ausreichend sichere Untersuchungen hierzu stehen noch aus.

6.2.5 Diagnostische Methoden

6.2.5.1 Einschätzung der Funktionalität

Ein wichtiges Mittel zur Einschätzung der Funktionalität ist die UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), vor allem der Teil II „Aktivitäten des täglichen Lebens“, der eine Einschätzung der

meisten wichtigen Handlungen wie Sprechen, Schlucken, Handschreiben, Essen schneiden, Handgeschicklichkeit, Hygiene, Umdrehen im Bett, Fallen, Gehen, Tremor und sensorische Wahrnehmung, beinhaltet⁸².

Die UPDRS besteht aus

Bereich A:

Teil I – Kognitive Funktionen, Verhalten, Stimmung

Teil II – Aktivitäten des täglichen Lebens

Teil III – Motorische Untersuchung

Teil IV – Komplikationen der Behandlung (in der vergangenen Woche), Dyskinesien

Teil V – Modifizierte Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr¹⁴³

Teil VI – Modifizierte Schwab und England-Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens

Bereich B: Klinische Fluktuationen

Bereich C: Anderweitige Komplikationen

Quelle: www.neuro.med.tumuenchen.de/de/_neurologen/_fachinformationen/d_updrs.shtml; die gesamte UPDRS siehe Anhang⁴.

Beim idiopathischen Parkinsonsyndrom (Morbus Parkinson, IPS) treten vier deutliche Kardinalsymptome auf, die durch positive Diagnose- und Ausschlusskriterien enger gefasst werden müssen. Die vier Leitsymptome sind Bewegungsverlangsamung (Bradykinese), eine Erhöhung des Muskeltonus (Rigidität), Tremor (ein typischer asymmetrischer Extremitätentremor) und eine Störung der reflektorischen Ausgleichsbewegungen bei passiver Auslenkung aus dem Gleichgewicht¹²⁸.

Die Abgrenzung zu anderen neurodegenerativen Syndromen kann schwierig sein. Dazu zählen als die häufigste die Multisystematrophie (MSA), gefolgt von der progressiven supranukleären Paralyse (PSP) und der selteneren kortikobasalen ganglionären Degeneration (CBD). Bei Patienten unter 50 Jahren muss eine Kupferstoffwechselstörung („Wilson-Erkrankung“) ausgeschlossen werden¹²⁸.

Eine Diagnose IPS kann gestellt werden, wenn zum Hauptsymptom der Bradykinese noch eines der folgenden Symptome vorliegt: Ruhetremor, Rigor (Rigidität) oder Haltungsinstabilität, dazu soll keine Ätiologie (Entstehung) bekannt sein¹⁷.

Eine Frühdiagnose ist oft schwierig, da Frühsymptome häufig unspezifisch sind. Diffuse Schmerzen (Schulter-Arm-Syndrome), depressive Verstimmungen oder allgemein verminderte Leistungsfähigkeit können Anzeichen sein. Nur etwa 75 bis 80 % der Patienten mit der Diagnose Parkinsonsyndrom weisen die Symptome im engeren Sinn auf. Darunter fallen auch alle Patienten, die andere, seltenere neurodegenerative Erkrankungen haben wie die vorhin erwähnten, oder auch eine subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie. Oftmals wird die Wirkung von L-Dopa ausprobiert. Spricht es gut an, liegt das Parkinsonsyndrom vor³². Jedoch können auch Patienten mit einem untypischen Parkinsonsyndrom von dieser Therapie profitieren, jedoch nur kurze Zeit⁸².

Zusatzdiagnosemethoden wie elektrophysiologische Methoden (Elektro-Enzephalogramm (EEG), evozierte Potentiale, Elektromyogramm (EMG)) sowie laborchemische oder strukturell bildgebende Verfahren (Computertomographie, Kernspintomographie) zeigen beim IPS normale oder bestenfalls unspezifische Befunde³².

Nach den in der folgenden Tabelle beschriebenen Kriterien diagnostizierte Patienten haben in 25 % der Fälle eine inkorrekte Diagnose¹⁴². Nach der „Magnetic Resonance Imaging“-Methode (MRI) diagnostizierte Patienten haben etwa auch 25 % der Fälle ein untypisches Parkinsonsyndrom bzw. keine idiopathische Parkinsonerkrankung¹⁶¹.

Tabelle 1: Symptomatik des idiopathischen Parkinsonsyndroms

Hauptkriterien
Bradykinese
Tremor
Rigor
Nebenkriterien
Chronisch progrediente Störung
Eines der vier folgenden Kriterien:
Einseitiger Beginn
Positive Reaktion auf L-Dopa
Einseitige Symptombdominanz
Tremor als Erstsymptom
Kein zusätzliches neurologisches Defizit
Keine bekannte Ätiologie (Entstehung)

L-Dopa = Levodopa.

Quelle: Gasser³²

Von der DGN wurden die AWMF-Leitlinien (Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften) für Diagnose und Therapie des Parkinsonsyndroms herausgegeben. Sie bilden die Grundlage für die Praxis der Diagnose und Behandlung deutscher Parkinsonpatienten (www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/030-010.htm).

6.2.5.2 Bildgebende Verfahren

Einige Verfahren dienen der Erfassung des dopaminergen Neuronenverlustes im nigrostriatalen Bereich. Dazu gehört die PET (Positronen-Emissions-Tomographie), wobei zumeist als Marker der präsynaptischen dopaminergen Funktion 6-fluorotopa eingesetzt wird. Die Methode gilt jedoch als komplex, teuer und nicht immer verfügbar. Eine alternative Methode ist SPECT (Single Photon Emissions-Tomographie). Die Darstellung erfolgt in den meisten Fällen mittels der Liganden ¹²³J-IPT oder ¹²³J-Beta-CIT, die an präsynaptische Dopaminrezeptoren binden. Postsynaptische Dopaminrezeptoren können hingegen durch ¹²³J-IBZM dargestellt werden³².

Die Parkinsonerkrankung und andere Basalganglienerkrankungen wie die sog. Multisystematrophien führen zu einem Verlust der dopaminergen Nervenendigungen im Corpus striatum. Dieser Verlust lässt sich mit I-¹²³-FP-CIT durch eine verminderte Dichte an Dopamintransporterproteinen darstellen. Andere, symptomatisch der Parkinsonerkrankung ähnliche Krankheiten, wie z. B. der sog. essentielle Tremor, führen nicht zu einer Nervendegeneration im Corpus striatum und weisen damit keine verminderte Bindung von I-¹²³-FP-CIT im Gehirn auf. Dadurch ist eine Unterscheidung dieser Erkrankungen möglich (www.nuk.med.tu-muenchen.de/patienten/untersuchung).

Neu ist die DaTSCAN-Untersuchung, eine nuklearmedizinische Untersuchung des Gehirns, durch die bei begründetem diagnostischem Zweifel Parkinsonsyndrome mit hoher Trennschärfe z. B. vom essentiellen Tremor (und natürlich auch vom Gesunden) abgegrenzt werden können. I-¹²³DaTSCAN (I-¹²³-FP-CIT) ist ein Marker des dopaminergen Systems des Gehirns. Die Substanz ermöglicht eine Darstellung der Dopamintransporter, die im Corpus striatum präsynaptisch exprimiert werden. Im Gegensatz zu I-¹²³-IBZM (siehe auch I-¹²³-IBZM-SPECT) ermöglicht I-¹²³-FP-CIT eine Untersuchung der Integrität der präsynaptischen Anteile der dopaminergen Synapsen im Corpus striatum (www.nuk.med.tu-muenchen.de/patienten/untersuchung).

6.3 Fragestellung

Dopaminagonisten werden bei der Therapie der Parkinsonerkrankung regelmäßig eingesetzt. Dem Bericht liegen folgende Fragestellungen zugrunde:

1. Welche medizinische Wirksamkeit und Sicherheit haben Dopaminagonisten bei der Therapie der Parkinsonerkrankung?
2. Welche Kosteneffizienz hat die Therapie mit Dopaminagonisten im Vergleich zu übrigen beim Parkinson eingesetzten Therapien?
3. Gibt es ethische Bedenken für den Einsatz dieser Therapien?
4. Welche Empfehlungen können für den Einsatz der Dopaminagonisten zur Therapie des Parkinsons für das deutsche Gesundheitssystem gegeben werden?

6.4 Methodik

6.4.1 Methoden der Literaturgewinnung

Entsprechend der Vorgaben der evidenzbasierten Medizin als auch des DIMDI wurde in sämtlichen relevanten medizinischen Literaturdatenbanken, nach Schlagwortsuche die relevante Literatur geortet, bewertet und für den Bericht verwendet. Als Methode sollten bei Anwendbarkeit quantitative Syntheseverfahren sowie metaanalytische Methoden eingesetzt werden, nach Abschluss der Literaturbewertung mussten aufgrund der Studienqualität und der mangelnden Vergleichbarkeit qualitative Syntheseverfahren verwendet werden. Es wurden Studien und Übersichtsarbeiten mit den Evidenzgraden I bis III nach den AHCPK-Kriterien in den HTA-Bericht einbezogen¹²⁵.

6.4.2 Literaturrecherche

In folgenden Datenbanken wurde nach dem Suchbegriff „Dopaminagonisten“ recherchiert:

HTA97; INAHTA; CDAR94; CDSR93; CCTR93; ME66; ME0A; HT83; SM78; CA66; CB85; BA70; BA93; EM74; IS74; ET80; EB94; IA70; AZ72; CV72; GE79; EU93; HN69; ED93; EA08 MK77, CV72, ED93, AZ72 und AR96.

Der Zeitraum der Recherche umfasst 1998 bis 2006, Datum der Recherche war der 12.12.2006.

Ergebnis: 345 nach Durchsicht der Recherche, 122 nach Durchsicht der Volltexte und Beurteilung nach Evidenzkriterien.

Bei der Analyse der Literatur wurden folgende Studien ausgeschlossen:

- Studien, die in keiner europäischen Sprache abgefasst waren,
- Studien an Tieren oder Tiermodellen,
- Studien, die an Parkinsonpatienten durchgeführt wurden, die sich aber mit anderen Zusammenhängen beschäftigten,
- Studien, die sich mit speziellen zusätzlichen Parkinsonsymptomen beschäftigten (z. B. Hauterkrankungen, Schizophrenie, Depression oder erektile Dysfunktion),
- Studien, die sich mit diagnostischen Fragestellungen beschäftigten,
- Studien, bei denen andere Arzneimittelklassen im Vordergrund standen,
- Studien über die Kombinationseffekte von Dopaminagonisten,
- Studien mit Schwerpunkt auf die Darreichungsform der Wirksubstanzen,
- Pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien,
- Retrospektive Studien,
- Genetische oder genterapeutische Studien,
- Studientypologie der Kommentare, retrospektive Analysen, Konsensusergebnisse,
- Studien zur Ätiologie der Parkinsonerkrankung,
- Studien, die den Effekt von Dopaminagonisten auf spezielle Körperfunktionen (z. B. Gehirnstimulation) untersuchten,

- Studien mit Neurotransplantationen, Zelltransplantationen oder in Kombination mit (Hirn-) chirurgischen Eingriffen,
- Dosisfindungsstudien,
- Studien zur krankheitsspezifischen Versorgungslage in Regionen oder Ländern,
- Studien zur Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen bei der Parkinsonerkrankung,
- Studien zur Physiologie oder Pathophysiologie der Parkinsonerkrankung.

6.5 Ergebnisse – medizinischer Teil

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Literaturlauswertung für die einzelnen Präparate hinsichtlich der medizinischen Wirksamkeit dargestellt.

6.5.1 Dopaminagonisten

6.5.1.1 Apomorphin

Grundlagen

Apomorphin ist ein Dihydro-Aporphin (Aporphinalkaloid), das aus Morphin synthetisiert wurde. Es ist etwa 10-mal potenter als Dopamin. In Versuchen mit gesunden Probanden zeigte Apomorphin typische dopaminerge sowie sedative (beruhigende) Effekte¹¹⁴.

Dieses Medikament wurde erstmals 1950 eingesetzt. Zu diesem Zeitpunkt war noch nicht bekannt, dass seine Wirkung auf einer agonistischen Bindung an D1-, D2- und D3-Dopaminrezeptoren beruht.

Der Unterschied in der Behandlung besteht in der Darreichungsform, Apomorphin wird als Injektion und Infusion verabreicht, während die meisten anderen Dopaminagonisten als orale Medikamente gegeben werden. Der schnelle hepatische Metabolismus („first pass effect“) macht bei dieser Substanz die orale Verabreichung unmöglich. Dieses Medikament wird in fortgeschrittenen oder komplizierten Fällen der Parkinsonerkrankung gegeben. Die intermittierende Injektionstherapie ist eine Notfalltherapie, die jeweils in einer „Off“-Phase mittels Insulinspritzen verabreicht wird. Dabei werden Bolusinjektionen von 2 oder 6 mg gegeben, manche Patienten benötigen auch bis zu 10 mg. Zunächst werden die Patienten auf den Gebrauch der Heiminjektion eingeschult, wenn sie höhere Dosierungen benötigen, werden ihnen in der Klinik kontinuierliche, subkutane Apomorphininfusionen verabreicht³⁶. Subkutane Bolus- und Dauerinfusionen zeigten sich in der Behandlung von L-Dopa-Wirkungsfluktuationen als hocheffektiv. Auch in der Langzeittherapie mit L-Dopa kann Apomorphin die L-Dopa induzierten Dyskinesien reduzieren⁸.

Wirksamkeit von Apomorphin bei de-novo Patienten

Aufgrund der Sonderstellung von Apomorphin als Injektions- bzw. Infusionstherapie bei fortgeschrittener Parkinsonerkrankung wurden keine Hinweise über Behandlungen an de-novo Patienten gefunden.

Wirksamkeit von Apomorphin als Zusatzbehandlung zu L-Dopa

Eine systematische Übersichtsarbeit beschäftigte sich mit der Wirkung der intermittierenden¹⁸ subkutanen Apomorphininjektionen als Notfallmedikation bei Parkinson-bedingten Motorfluktuationen. Die systematische Literatursuche umfasste den Zeitraum von 1966 bis 2005 (MEDLINE und Cochrane Database). Es werden zwei randomisierte, doppelblinde, medikamenten- bzw. placebokontrollierte Studien beschrieben, eine davon wurde auch mittels systematischer Literatursuche der vorliegenden Arbeit gefunden und ist im Folgenden beschrieben¹³⁶, die andere wurde bereits 1997 publiziert¹⁵⁸. In dieser Studie wurden die Wirkungen einer Einzelgabe subkutanen Apomorphins mit einer Einzelgabe einer L-Dopa/Benserazid-Tablette verglichen. Zwölf Patienten wurden in die beiden Gruppen randomisiert und erhielten an zwei aufeinander folgenden Tagen entweder Apomorphin oder L-Dopa/Benserazid. Die Ergebnisse wurden mittels Websterskalen gemessen. Die Werte zeigten vergleichbare Ergebnisse in beiden Gruppen, lediglich der Zeitraum des Wirkungsbegins war in der

Apomorphingruppe signifikant kürzer durchschnittlich 8,1 Minuten gegenüber 26,8 Minuten, ($p < 0,001$) auch die Wirkungsdauer war kürzer 56,6 Minuten gegenüber 97,0 Minuten, ($p < 0,001$).

In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studie¹³⁶ (zitiert nach Goetz et al.³⁴) wurden 32 Parkinsonpatienten in einem vierwöchigen Untersuchungsdesign behandelt, davon erfüllten 29 Patienten die Kriterien der „Intention to Treat“. Als primäre Outcomeparameter wurden die Veränderungen im UPDRS-Motorscore und die Veränderungen in den täglichen „Off“-Zeiten einer externen Subgruppe von Patienten, die ein Tagebuch ihrer Bewegungsstörungen führten, erhoben. Apomorphin wurde in dieser Studie subkutan immer dann verabreicht, wenn der „Off“-Zustand der Patienten es erforderte. Beim Vergleich der mit Apomorphin (mittlere Dosis: 5,4 mg) behandelten Patienten verbesserten sich im Vergleich zur Placebogruppe signifikant in den Scores der UPDRS ($p < 0,001$) und erreichten eine mittlere Verbesserung von 62 %. Die in dieser Studie untergeordnete Subgruppe externer Patienten konnte in 95 % der Fälle eine Verbesserung der täglichen „Off“-Zeiten erreichen, verglichen mit 23 % in der Placebogruppe ($p < 0,01$). Die häufigsten Nebenwirkungen in dieser Studie waren injektionsbedingte Reaktionen, Gähnen, Schläfrigkeit, Dyskinesien und Übelkeit und Erbrechen.

In einer unsystematischen Übersichtsarbeit²³ wird die eben beschriebene Studie als einzige Evidenzgrad-I-Studie genannt. Außerdem werden eine Kurzzeit- und sechs Langzeitstudien in offenem, unkontrolliertem Design beschrieben. Insgesamt nahmen an diesen Studien 195 Patienten teil, die Behandlung mit intermittierenden subkutanen Apomorphininjektionen führte zu einer Verbesserung der „Off“-Zeiten von durchschnittlich 46 % (33 % bis 58 %) nach einer mittleren Studiendauer von 13,4 Monaten (1 bis 54 Monate). Über diese Studien mussten die L-Dopa-Dosierungen nur leicht gesteigert werden (+ 5 %). Die durchschnittlichen Verbesserungen der UPDRS-Motorscores betrug in diesen Studien 32 %.

In dieser Übersichtsarbeit werden weitere elf offene, unkontrollierte Studien beschrieben, die die Wirksamkeit von Apomorphininfusionen zur Behandlung der fortgeschrittenen Parkinsonerkrankung in kontinuierlicher Anwendung zum Inhalt hatten, alle wurden als Evidenzgrad-III-Arbeiten eingestuft. Die insgesamt 233 Patienten dieser Studien konnten unter dieser Behandlung durchschnittlich um 60 % (50 % bis 80 %) der „Off“-Zeiten reduzieren. Die Studiendauern lagen zwischen einem und 108 Monaten. Die mittlere tägliche Apomorphindosis betrug 88 mg (24 mg bis 340 mg) und wurde begleitet von einer 49-prozentigen Reduktion der L-Dopa-Dosierung (von + 16 % bis - 80 %). In den Studien, die die UPDRS-Motorscores verwendeten konnten diese verbessert werden.

Eine weitere Übersichtsarbeit beschreibt im Wesentlichen dieselben Studien¹⁰⁹, wobei in dieser Arbeit die Dosierung, Dosierungssteigerung und Dauer der Wirkung in den Vordergrund gestellt werden. Dabei bezieht sich der Autor auch auf die einzige Evidenzgrad-I-Studie¹³⁶ und schreibt, dass in dieser Studie bei Dosierungen von 1 bis 10 mg pro Injektion klinische Wirkungen innerhalb von zehn Minuten eintreten und für zwei Stunden anhalten. Aus den übrigen offenen Studien geht hervor, dass über einen Zeitraum von fünf Jahren die Wirkungsstärke pro Einzelinjektion und die Wirkungsdauer gleich bleiben, jedoch die Anzahl der Injektionen pro Tag erhöht werden muss.

In einer prospektiven Studie zur Einschätzung der Wirksamkeit der kontinuierlichen subkutanen Apomorphintherapie⁵⁰ wurden zwölf Patienten mit „On-Off“-Fluktuationen und Dyskinesien, die zusätzlich zu ihrer oralen Parkinsonmedikation mit einer kontinuierlichen Apomorphininfusionstherapie begannen. Die Messparameter wurden zu Beginn und nach sechs Monaten Behandlung erhoben. Nach sechs Monaten betrug die tägliche Apomorphindosis 75,5 mg und die mittlere L-Dopa-Dosierung konnte auf 55 % weniger reduziert werden. Die durch Tagebuchaufzeichnungen erhobenen täglichen „Off“-Zeiten verringerten sich um durchschnittlich 38 % (2,4 Stunden). Die Werte in der AIMS („Abnormal Involuntary Movement Scale“) und in den „Goetz Dyskinesias Scales“ zeigten unter L-Dopa-Behandlung 44 % (AIMS) bzw. 40 % (Goetz Scores) Verbesserung ($p < 0,01$ für beide), unter Apomorphininfusionsbehandlung 39 % (AIMS) bzw. 36 % (Goetz Scores) Verbesserung ($p < 0,01$ für beide). Die subjektiven Patientenbeurteilungen mittels VAS (Visual Analog-Scale) zur Dyskinesie und UPDRS-Item 32 und 33 zeigten vergleichbare Verbesserungen in den beiden Gruppen.

Wirksamkeit von Apomorphin bei Fluktuationen

Eine andere unsystematische Übersichtsarbeit⁷⁸ beschreibt sieben doppelblinde, placebokontrollierte Studien zur Wirksamkeit der schnellen Therapie mit Apomorphininjektionen gegen „Off“-Episoden in der Parkinsonerkrankung. Zwei der Studien verwendeten die UPDRS-Scores als primären Endpunkt, die anderen die Veränderung der „Off“-Zeiten, Tests verschiedener motorischer Übungen, und die Latenzzeit zur Wirkung sowie die Wirkungsdauer. Alle konnten über eine Verbesserung der gemessenen Endpunkte berichten, es werden jedoch nur die absoluten Werte vor der Injektion und nach Einsatz der Wirkung beschrieben, die Differenz wird auch in absoluten Beträgen angegeben, es wird keine Angabe über die statistischen Auswertungsmethoden oder Signifikanzen gemacht. Zusammenfassend wird angegeben, dass der Wirkungseffekt nach ungefähr 20 Minuten einsetzt und ca. 100 Minuten anhält.

In einer weiteren Übersichtsarbeit werden zum größten Teil ältere Studien (60-er bis 80-er Jahre)⁵⁴ mit meist schwacher Studiengüte (kleine Fallzahlen, keine Kontrolle) zur Apomorphinbehandlung bei Fluktuationen beschrieben, die alle eine gute Wirksamkeit bei „Off“-Zuständen zeigten. Die Autoren dieser Arbeit kommen zu der Schlussfolgerung, dass die Behandlung mit Apomorphininjektionen eine gute Notfallmedikation bei Auftreten von voraussagbaren und zufälligen „Off“-Zuständen ist.

Verträglichkeit und Sicherheit von Apomorphin

Die Nebenwirkungen werden in der Übersichtsarbeit²³ als durchgehend mild beschrieben und betrafen häufig Hautreaktionen und neuropsychiatrische Störungen. In den Studien zur intermittierenden Anwendung der Apomorphininjektionen zeigten sich häufigere Nebenwirkungen als in der kontinuierlichen Anwendung als Infusion.

Eine offene Vergleichsstudie^{24, 71} hatte zum Ziel die kognitiven und neuropsychiatrischen Auswirkungen einer subkutanen Apomorphininfusionsbehandlung im Vergleich zur Behandlung mit oralen Dopaminagonisten zu untersuchen. Dazu wurden 30 Parkinsonpatienten zu Beginn und nach zwei Jahren Behandlung mit neuropsychologischen, psychiatrischen und motorischen Tests untersucht. Zwölf Patienten erhielten subkutane Apomorphininfusionen, 18 setzten die Behandlung mit oralen Dopaminagonisten fort. Die Ausschlusskriterien werden ausführlich beschrieben und schließen das Vorhandensein psychiatrischer Störungen sowie Demenz ein, das Alter lag unter 65 Jahren. Die „Off“-Zeiten nach dem Erwachen und die L-Dopa-Dosierung zeigte in der Apomorphingruppe signifikant geringere Werte, die neuropsychiatrischen Tests zeigten keine Unterschiede zwischen den Gruppen, außer einer signifikant besseren Stimmungslage in der Apomorphingruppe.

Zusammenfassung

Der Dopaminagonist Apomorphin zählt zu den ältesten angewendeten Medikamenten aus dieser Gruppe. Die Evidenzlage zur Wirksamkeit der intermittierenden Bolusinjektionen und der kontinuierlichen Apomorphintherapie als Infusion ist widersprüchlich. Die zu diesem Thema existierenden wissenschaftlichen Studien sind oftmals methodisch ungenügend, weshalb es auch keine methodisch hochwertigen Übersichtsarbeiten gibt. Bei den beiden Studien, die dem Evidenzgrad I zugeordnet werden können sind sowohl die verwendeten Medikationen als auch die primären Ergebnisparameter unterschiedlich. In der ersten Arbeit wurde von einer relativ schnellen Wirksamkeit der Apomorphininjektion berichtet, die jedoch auch kürzer anhält als die Vergleichsmedikation mit L-Dopa. In der zweiten Studie wurde über signifikante Verbesserungen der UPDRS-Scores und der täglichen „Off“-Zeiten im Vergleich zu Placebo berichtet.

Zur anderen Anwendungsweise von Apomorphin, die kontinuierliche Gabe mittels subkutaner Infusion konnten Studien mit Evidenzgrad II bis III gefunden werden. Der häufigste primäre Endpunkt war die Reduktion der täglichen „Off“-Zeiten, manchmal auch motorische Testwerte. In diesen Studien wird durchgehend von Verbesserungen in den gemessenen Parametern berichtet. Auch zur Anwendung des Dopaminagonisten zur intermittierenden Therapie existieren viele methodisch unzureichende Studien, die primären Endpunkte sind ähnlich. Auch in dieser Anwendung wird von Verbesserungen der „Off“-Scores berichtet, häufig sind sie – wenn eine statistische Testung vorgenommen wurde – signifikant verbessert gegenüber der Basismessung.

Am widersprüchlichsten zeigen sich die Latenzzeiten bis zum Wirkungseintritt und die Wirkungsdauer der Apomorphingaben. Die Angaben über die Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt bewegen sich zwischen 8,1 bis 20 Minuten, die Wirkungsdauer wird mit durchschnittlich 56,6 Minuten bis 100 Minuten angegeben.

Die Nebenwirkungen zeigen sich mit allen anderen Dopaminagonisten vergleichbar. Es treten sowohl die bekannten Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Schläfrigkeit auf als auch psychiatrische Störungen (Verwirrtheit, Halluzinationen etc.) auf. Bei den Studien, die zur Überprüfung der Sicherheit von Apomorphin erstellt wurden zeigte sich kein Unterschied zwischen diesem Dopaminagonisten und anderer dopaminergere Medikation.

6.5.1.2 Bromocriptin

Grundlagen

Bromocriptin zählt zu den klassischen Dopaminagonisten mit ergoter Struktur und wird nach oraler Verabreichung komplett absorbiert, worauf eine ausgiebige Metabolisierung in der Leber erfolgt. Seine Halbwertszeit liegt zwischen zwei und sechs Stunden. Dieser Dopaminagonist wirkt auf D2-Rezeptoren und hat eine leicht antagonistische Wirkung auf D1-Rezeptoren. Seine klinische Wirksamkeit zur „Add-On“-Behandlung zu L-Dopa wurde erstmals in den 70-er Jahren nachgewiesen¹³². In der jahrelangen klinischen Verwendung seither bestätigten sich diese Erfahrungen. Neben einer Reduktion von L-Dopa-Wirkungsfluktuationen konnten die L-Dopa-Dosierungen auch in der Regel um 10 % bis 40 % reduziert werden¹⁵⁴.

Kontrovers wurde die Dosierung von Bromocriptin diskutiert. In frühen Studien wurden Dosierungen von 70 und 170 mg pro Tag verwendet^{132, 147}, später wurden Niedrigdosierungen von 7,5 bis 12,5 mg pro Tag empfohlen. In den späten 80-er Jahren wurde es für erforderlich gehalten, das zusätzlich zu L-Dopa-Tagesdosen von 15 bis 25 mg erforderlich sind¹⁸¹.

Wirksamkeit von Bromocriptin bei de-novo Patienten

Es wurden mehrere Arbeiten zur Monotherapie mit Bromocriptin gefunden. Da angenommen werden kann, dass eine Monotherapie bei neu diagnostizierten bzw. erst kurzfristig erkrankten Patienten eingesetzt wird, werden diese Studien hier zusammengefasst [A. d. V.].

Eine Monotherapie mit Bromocriptin zeigte in den frühen 80-er Jahren geringere Indizes von Dyskinesien und Wirkungsfluktuationen im Vergleich mit L-Dopa, in früheren Stadien der Parkinsonerkrankung^{151, 167}. Allerdings war dieser Langzeitvorteil begleitet von geringerer symptomatischer Kontrolle und einer schlechteren Verträglichkeit als L-Dopa¹⁶⁵.

In einer Übersichtsarbeit⁹³ wurden randomisierte, klinische Studien (RCT) zusammengefasst, die sich mit der Monotherapie mit Bromocriptin gegenüber L-Dopa auseinandersetzten. Die Zielgrößen waren die Auftretenshäufigkeit und der Schwierigkeitsgrad von motorischen Komplikationen, Änderungen der symptomatischen Beeinträchtigungen und Behinderungen und das Auftreten von Nebenwirkungen. Es wurden sechs Studien eingeschlossen mit insgesamt 850 Patienten. Sowohl Dyskinesien als auch Dyskinesien traten im Bromocriptinarm seltener auf, wobei nur in der größten Studie ein signifikanter Unterschied zu verzeichnen war. Fluktuationen, wie das „On-Off“-Phänomen oder das „Wearing-Off“-Phänomen traten im Bromocriptinarm seltener auf. Insgesamt zeigten sich jedoch signifikante Verbesserungen aller motorischen Funktionen im L-Dopa-Arm. Im Bromocriptinarm zeigten sich die Anzahl der Studienabbrüche infolge unzureichenden Therapieerfolgs bzw. untolerierbarer Nebenwirkungen statistisch häufiger. Diese Ergebnisse werden in einer anderen Übersichtsarbeit ebenfalls beschrieben¹⁹.

In einer dreijährigen RCT⁵⁵ mit früher Parkinsonerkrankung wurde die Wirksamkeit des neueren Dopaminagonisten Ropinirol im Vergleich zu dem älteren Bromocriptin untersucht. Die Patienten wurden in die Behandlungsgruppen randomisiert (n = 168 Ropinirolgruppe, n = 167 Bromocriptingruppe). 57 Patienten der Ropinirol- und 70 Patienten der Bromocriptingruppe erhielten begleitend weiter L-Dopa. Die Gabe von L-Dopa wirkte sich in der statistischen Auswertung nicht aus. Die Effektivität der Behandlung wurde in dieser Studie mittels der Mittelwerte der Scores der UPDRS Teil II, „Aktivitäten des täglichen Lebens“ und Teil III „Motorische Untersuchung“, gemessen. Jeweils zu Beginn, nach vier, zwölf und 24 Wochen, sowie zwölf, 18, 24, 30 und 36 Monaten wurden die

Werte der UPDRS überprüft. Beide Behandlungsgruppen zeigten nach zwölf Wochen Behandlung Verbesserungen beider Scores der UPDRS. Nach drei Jahren zeigten sich in der Ropinirolgruppe mittlere Verbesserungen der Motorikscores von 31 % verglichen mit 22 % in der Bromocriptin-Gruppe ($p = 0,086$) und signifikante Verbesserungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (eine Differenz von 1,46 Punkten, $p = 0,029$). Die Autoren schließen daraus, dass Ropinirol bei Langzeitanwendung die besseren Ergebnisse bringt.

Langzeituntersuchungen, Mortalitätsstudien

In Australien wurde eine zehnjährige australische Mortalitätsstudie zur Parkinsonerkrankung gemacht, die eine frühe Behandlung mit Bromocriptin zugrunde legte³⁸. Darin wurden 149 neue Parkinsonpatienten in zwei Gruppen geteilt, eine Bromocriptin- und eine L-Dopa/Carbidopa-Gruppe. Zu Beginn wurden geringe Dosen verabreicht. Neurologische Untersuchungen fanden zu Beginn, nach drei, fünf und zehn Jahren statt. Mortalität und Todesursachen dieser Patienten wurden mit jenen der australischen Bevölkerung, anhand standardisierter Sterbetafeln (SMR) verglichen. 13 Patienten wurden ausgeschlossen, da sie untypische Parkinsonsymptome hatten, sechs Patienten gingen für das Follow-Up verloren. Von den Patienten, die nach zehn Jahren überprüft wurden, waren 50 (38 %) gestorben. Über alle Patienten war der SMR 1,58 ($p < 0,001$). Zwischen den Geschlechtern war kein Unterschied zu beobachten. Die mittlere Dauer der Parkinsonerkrankung bis zum Tod betrug 9,1 Jahre. Die Erkrankung konnte bei 30 Patienten einen Einfluss auf den Tod haben. Die häufigste Todesursache war Lungenentzündung. In der Stadieneinschätzung von Hoehn und Yahr, (UPDRS, Teil V, siehe Kapitel 7.2) erreichten die Frauen im Schnitt acht Jahre später als die Männer das nächste Stadium ($p < 0,05$). Ein höheres Alter bei Beginn der Erkrankung korrelierte mit einem ansteigenden Risiko zu sterben, vor allem bei Patienten über 70 Lebensjahren (SMR: 1,80, $p = 0,03$). Der frühe Einsatz von Bromocriptin konnte die Mortalität nicht reduzieren oder den Krankheitsverlauf verlangsamen. Die Mortalität und der Krankheitsverlauf zeigten keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

In einer anderen Langzeitstudie, die Mortalität als Endpunkt verwendete, wurde ebenfalls Bromocriptin als Dopaminagonist eingesetzt⁷⁰. Zwei Gruppen wurden untersucht, eine Patientengruppe, die Bromocriptin erhielt und später L-Dopa dazu ($n = 31$), und eine L-Dopa-Gruppe allein ($n = 29$). Die Mortalität wurde mit den standardisierten Mortalitätsraten (SMR) der französischen Bevölkerung verglichen. Es wurden Kaplan-Meier-Tafeln für die Überlebensfunktion verwendet, der Vergleich zwischen den Gruppen fand mittels long-rank-Tests statt. Die mittlere Studiendauer betrug 10,3 (+/- 3,0) Jahre. 17 (28,3 %) Patienten starben während des Untersuchungszeitraums, neun (15 %) in der Bromocriptin/L-Dopa-Gruppe, acht (13,3 %) in der L-Dopa-Gruppe. Die Wahrscheinlichkeit des Zehn-Jahres Überlebens betrug 79,0 % (95 % CI: 71,4-86,6) in der Bromocriptin- gegenüber 72,9 % (95 % CI: 63,3-82,6) in der L-Dopa-Gruppe. Die Parkinsonstudienpopulation unterschied sich nicht von der allgemeinen französischen Bevölkerung, die SMR waren nicht signifikant unterschiedlich. In dieser Studie konnte kein Effekt einer frühen Behandlung mit Bromocriptin auf die Mortalität gefunden werden.

Eine offene randomisierte Zehn-Jahres-Studie¹⁵² (zitiert nach Goetz et al.³⁴) veröffentlichte die Ergebnisse von 782 Patienten mit einem frühen Stadium der Parkinsonerkrankung, die in die drei Gruppen Bromocriptin, L-Dopa und L-Dopa/Seleginlin randomisiert wurden. Als Hauptendpunkt wurde die Mortalität verwendet, wobei es zu keinen signifikanten Unterschieden zwischen der Bromocriptin- und den L-Dopa-Gruppen kam (Hazard Ratio: 1,15, 95 % CI: 0,90-1,47), jedoch kamen in der Bromocriptin-Gruppe signifikant weniger Dyskinesien vor als in denen mit L-Dopa (Hazard Ratio (HR): 0,73; 95 % CI 0,57-0,97).

In einer unsystematischen Übersichtsarbeit⁷⁰, die sich mit Langzeiteffekten der Behandlung mit Dopaminagonisten im Vergleich zu L-Dopa beschäftigt, wird eine offene Studie erwähnt, die bei einem Vergleich des Dopaminagonisten Bromocriptin mit L-Dopa einen positiven Effekt des Dopaminagonisten auf Dyskinesien zeigt.

Wirksamkeit von Bromocriptin zusätzlich zu L-Dopa und zur Behandlung von Fluktuationen

Eine unsystematische Übersichtsarbeit fasste die Studien zur Wirksamkeit von Ropinirol zusammen⁵² wobei unklar bleibt, in welchem Stadium der Erkrankung sich die Patienten befanden. Unter anderem

wird darin auch ein Vergleich mit Bromocriptin gezogen. Als primäre Parameter wurden die Dauer der „Off“-Zeiten und die tägliche L-Dopa-Dosis verwendet. Gegenüber Bromocriptin zeigte Ropinirol höhere Reduktionen beider Parameter, jedoch nicht statistisch signifikant (17 % gegenüber 11 %). Unter der Bedingung, dass L-Dopa in hohen Dosen gegeben wurde, erreichte Ropinirol die bessere Wirksamkeit gegenüber Bromocriptin.

Verträglichkeit und Sicherheit von Bromocriptin

Zum Thema Verträglichkeit zeigten sich im direkten Vergleich von Bromocriptin und Ropinirol in einer doppelblinden, prospektiven Drei-Jahres-Studie keine Verträglichkeitsvorteile für Ropinirol. Psychiatrische Nebenwirkungen zeigten sich bei 16,1 % der Ropinirol- verglichen mit 13,8 % der Bromocriptinpatienten. Halluzinationen waren dabei am häufigsten und betrafen 9,5 % der Ropinirol- und 9 % der Bromocriptinpatienten⁸.

Zusammenfassung

Bromocriptin ist einer der älteren Dopaminagonisten und hat eine ergote Struktur. Die Untersuchungen von Bromocriptin als Monotherapie in frühen Stadien der Parkinsonerkrankung zeigten eine gute Wirksamkeit auf Motorfluktuationen und Dyskinesien gegenüber L-Dopa, allerdings konnte mit L-Dopa gegenüber Bromocriptin eine bessere Kontrolle über die Parkinsonsymptomatik gewonnen werden. Der Dopaminagonist zeigte auch signifikant häufigere Nebenwirkungen, dies führte gegenüber L-Dopa häufiger zum Studienabbruch.

Im Rahmen der Untersuchungen zum Dopaminagonisten Bromocriptin wurden einige Studien mit Endpunkt Mortalität durchgeführt. Diese zeigten die längsten Studiendauern aller Studien zu Dopaminagonisten (zehn Jahre). Sowohl in einer australischen als auch in einer französischen Studie wurden die SMR zum Vergleich herangezogen. Eine weitere Zehn-Jahres-Studie fand mit de-novo Patienten statt. Es zeigten sich nach Auswertung der Ergebnisse in allen drei Studien keine Unterschiede in der Mortalität zwischen Bromocriptin- und L-Dopa-Behandlung, jedoch erwies sich der Dopaminagonist zur Behandlung der Dyskinesien als signifikant überlegen.

In zwei Vergleichsstudien von Bromocriptin mit dem neueren Dopaminagonisten Ropinirol zeigte sich in einer Drei-Jahres-Studie eine gleichwertige Verbesserung der Scores der UPDRS II und III nach zwölf Wochen. Nach den drei Jahren Studiendauer zeigte Ropinirol gegenüber Bromocriptin die stärkere Verbesserung der Symptomatik, in der UPDRS-II (Motorikscores) tendenziell, und in der Skala III (Aktivitäten des täglichen Lebens) signifikant. In einer unsystematischen Übersichtsarbeit wurden auch die beiden Dopaminagonisten miteinander verglichen, wobei sich hier die täglichen „Off“-Zeiten und die Dosierung von L-Dopa in der Ropinirolgruppe stärker verbesserten, jedoch nicht signifikant.

Was die Nebenwirkungen betrifft, so zeigten sich beide Dopaminagonisten vergleichbar, jedoch traten unter Ropinirol vermehrt Halluzinationen und andere psychische Symptome auf.

6.5.1.3 Lisurid

Grundlagen

Lisurid ist ein semisynthetischer Dopaminagonist mit vorwiegender D2-Affinität und partiell antagonistischer Wirkung an D1-Rezeptoren. Seine Halbwertszeit liegt ähnlich wie diejenige von Bromocriptin, bei zwei bis vier Stunden. Im Gegensatz zu anderen Ergotagonisten ist Lisurid gut wasserlöslich, weshalb über einige Jahre dieses Medikament auch in Form von subkutanen Dauerinfusionen verabreicht wurde. Langzeituntersuchungen haben jedoch eine nicht vertretbare Häufigkeit von psychotischen Nebenwirkungen bei dieser Therapieform gezeigt¹⁸², so dass dieser Ansatz in der Folge weitgehend vermieden wurde⁸.

Wirksamkeit von Lisurid bei de-novo Patienten

In einer Übersichtsarbeit wurde eine doppelblinde, L-Dopa-kontrollierte Studie beschrieben, die bei Behandlung der Parkinsonerkrankung im frühen Stadium einen präventiven Effekt gegenüber motorischen Spätkomplikationen zeigen konnte¹⁷².

Wirksamkeit von Lisurid zusätzlich zu L-Dopa

In einer Übersichtsarbeit⁹⁷ zu Langzeiteffekten (fünf Jahre) der Behandlung mit Dopaminagonisten (als Mono- und „Add-On“-Therapie) im Vergleich zu L-Dopa, zeigte eine offene Studie, dass der Dopaminagonist Lisurid einen positiven Effekt auf Dyskinesien hat.

Wirksamkeit von Lisurid bei Fluktuationen

Es konnten keine Hinweise zur Wirksamkeit des Dopaminagonisten Lisurid zur Behandlung motorischer Fluktuationen im Spätstadium der Erkrankung gefunden werden.

Die beiden vorher genannten Literaturstellen konnten über den Dopaminagonisten Lisurid gefunden werden, mehr wurde offensichtlich in den durchsuchten Datenbanken zu diesem Thema nicht veröffentlicht. Offensichtlich wurde in diesen Übersichtsarbeiten eine orale Verabreichungsform verwendet, zur Infusionstherapie mit Lisurid wurde keine Arbeit gefunden.

Kosten-Nutzen von Lisurid

Es konnten keine Publikationen mit einer ökonomischen Betrachtung der Behandlung mit Lisurid gefunden werden.

Zusammenfassung

Die Evidenzlage zu diesem Dopaminagonisten ist sehr gering, es konnten nur zwei Übersichtsarbeiten gefunden werden, die eine Aussage zur Wirksamkeit von Lisurid gegenüber L-Dopa enthalten. In den Vergleichsstudien zwischen den Dopaminagonisten kommt dieses Medikament ebenfalls vor (siehe Kapitel 6.5.5), es werden Vergleichsstudien von 1982 und 1992 erwähnt.

Die beiden kurzen Beschreibungen der Wirkung von Lisurid zeigen einen positiven Effekt auf die Entwicklung der Erkrankung bei frühem Einsatz des Dopaminagonisten, auch zusätzlich zu L-Dopa wird eine positive Wirkung des Medikaments auf Dyskinesien bzw. andere motorischen Komplikationen beschrieben.

6.5.1.4 Pergolid

Grundlagen

Pergolid ist ebenso wie die beiden vorher genannten Dopaminagonisten ein Ergotagonist der sich vor allem durch seine längere Halbwertszeit von acht bis 15 Stunden unterscheidet. Er wurde 1989 das erste Mal verwendet. Außerdem wirkt dieser Dopaminagonist außer auf die D2-Rezeptoren auch noch gering stimulierend auf D1-Rezeptoren. Der Wirkstoff ist seit 1989 in klinischer Verwendung und konnte als „Add-On“-Therapie zu L-Dopa seine Effektivität auf Wirkstofffluktuationen von L-Dopa nachweisen^{150, 162}.

Wirksamkeit von Pergolid bei de-novo Patienten

Eine neue prospektive, randomisierte, doppelblinde Multicenterstudie verglich die Wirksamkeit von Pergolid im Vergleich zu L-Dopa als Monotherapie bei früher Parkinsonerkrankung (PELMOPET Study)⁸¹. Die Patienten dieser Studie erhielten vorher noch keine Parkinsontherapie. Die Studie war über einen Zeitraum von drei Jahren angelegt und umfasste 148 Patienten in der Pergolid- und 146 in der L-Dopa-Gruppe. Es wurden die Werte der Skalen der UPDRS, der CGI, der PGI und des Beginns von motorischen Komplikationen als Outcomeparameter verwendet. Über den Zeitraum von drei Jahren zeigten sich signifikant leichtere motorische Komplikationen und späterer Einsatz von Dyskinesien unter Pergolidbehandlung (Dosierung 3,23 mg/Tag) verglichen mit L-Dopa (504 mg/Tag). Verbesserungen der Symptomatik (gemessen mit den genannten Skalen) zeigten sich signifikant höher in der L-Dopa-Gruppe. Der Prozentsatz der Studienteilnehmer, die wegen Nebenwirkungen vorzeitig die Studie beenden mussten, betrug 17,6 % in der Pergolid- und 9,6 % in der L-Dopa-Gruppe.

Die Wirksamkeit von Pergolid in der Verzögerung der ersten L-Dopagaben und damit der Schutz vor der Entwicklung der Dyskinesien wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten

Multicenterstudie überprüft³⁵. Dazu wurden 106 bislang unbehandelte Parkinsonpatienten in die Pergolid- (n = 53) und in die Placebogruppe (n = 53) randomisiert. Die Behandlungsgruppe erhielt 25 mg Pergolid zweimal täglich (obwohl in den meisten anderen Studien zu Pergolid eine 50 mg/2x-tgl. Dosierung üblich ist), um die bekannten Nebeneffekte gering zu halten. Der primäre Endpunkt war der Beginn der L-Dopa-Therapie. In der Pergolidgruppe wurde dieser Endpunkt nach 520 Tagen erreicht (95 %: CI 422-618 Tage), in der Placebogruppe nach 434 Tagen (95 % CI: 358-609 Tage). Dieser Unterschied von 86 Tagen für Pergolid erwies sich als nicht signifikant.

In einer randomisierten, doppelblinden Drei-Jahres Studie⁷⁹ wurden 294 Patienten im Frühstadium der Erkrankung mit Pergolid als Monotherapie behandelt. Die Ergebnisse wurden mittels UPDRS-Scores und bei einer Subgruppe von 88 Patienten auch mittels 18F-Dopa-Pet-Scans hinsichtlich des Fortschreitens der Krankheit untersucht. Nach drei Jahren zeigten die mittleren UPDRS-Scores „Motorische Untersuchung“ in der L-Dopa-Gruppe geringere Abstände vom Ausgangswert als die Werte der Pergolidgruppe (Steigerung um 8,8 Punkte für Pergolid, um 10,9 Punkte für L-Dopa, $p = 0,001$). Die Zeit bis zum ersten Auftreten von Dyskinesien dauerte in der Pergolidgruppe signifikant länger ($p = 0,004$). Nach drei Jahren hatten 16,3 % der Patienten in der Pergolid- gegenüber 32,9 % der Patienten in der L-Dopa-Gruppe positive Scores in der Dyskinesieskala (UPDRS-IV). Die motorischen Komplikationen waren in der Pergolid- geringer und weniger schwer gegenüber der L-Dopa-Gruppe ($p = 0,013$; gemessen mit den UPDRS-IV Subscores). Die mittels PET erhobene mittlere Putamenaufnahme des Markers Kocc nahm in der Pergolidgruppe um 7,9 % ab, in der L-Dopa-Gruppe um 14,5 % ($p = 0,288$). Die Verbesserungen in der Parkinsonsymptomatik waren in der Pergolid- höher als in der L-Dopa-Gruppe. Das Fortschreiten der Erkrankung gemessen mittels 18F-Dopa-PET-Scan war für beide Gruppen vergleichbar.

In einer Übersichtsarbeit⁹⁷, die sich mit Langzeiteffekten der Behandlung mit Dopaminagonisten im Vergleich zu L-Dopa beschäftigt, wird eine offene Studie erwähnt, die bei einem Vergleich des Dopaminagonisten Pergolid mit L-Dopa nach fünf Jahren der Behandlung einen positiven Effekt des Dopaminagonisten auf Dyskinesien zeigt.

Wirksamkeit von Pergolid zusätzlich zu L-Dopa

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie⁷³ wurden die Wirkungen von zwei verschiedenen Dopaminagonisten, Pramipexol und Pergolid gegenüber Placebo untersucht. An dieser Studie nahmen zehn Parkinsonpatienten teil, die ihre übliche Antiparkinsonmedikation weiter erhielten (vermutlich L-Dopa, wird aber nicht ausdrücklich erwähnt [A. d. V.]). Als Erfolgsparameter wurde die UPDRS Teil III, „Motorische Untersuchung“ und eine ein- bis zehnstufige Tremorselbsteinschätzungsskala verwendet, da die Autoren davon ausgingen, dass der Tremor die stärkste Symptomatik beim Parkinsonsyndrom ist. In der Reduzierung des Ruhetremors zeigten sich beide Dopaminagonisten gegenüber Placebo signifikant überlegen (Pramipexol – Placebo $p = 0,006$; Pergolid – Placebo $p = 0,03$). Bei den Motorikscores zeigten beide Dopaminagonisten Verbesserungen, jedoch nicht signifikant. Was die Nebenwirkungen betrifft, so zeigte Pergolid signifikant höhere Werte der Übelkeit und des Erbrechens gegenüber Pramipexol ($p = 0,005$, $p = 0,014$).

In zwei Studien zur Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit von Pergolid (LBAO, LBAT⁶¹) wurden die Ergebnisse von insgesamt 206 Patienten, in der Behandlung mit Pergolid mit Placebo verglichen. Über die gesamte Studienzeit von 13 Wochen zeigten die Ergebnisse der Outcomeparameter eine Überlegenheit von Pergolid gegenüber Placebo. In der UPDRS Teil III „Motorische Untersuchung“ zeigte die prozentuelle Verbesserung der Scores bei 48,0 % für Pergolid, verglichen mit 21,4 % für Placebo ($p = 0,001$). Dabei traten in der Pergolidgruppe gegenüber Placebo mehr Nebenwirkungen auf. Aus den Studien schieden 10,8 % aus der Pergolid- gegenüber 3,8 % aus der Placebogruppe wegen Nebeneffekten aus (vor allem Schwindel, Schläfrigkeit und Übelkeit). In einer unsystematischen Übersichtsarbeit wird diese Studie ebenfalls erwähnt⁶².

Wirksamkeit von Pergolid bei Fluktuationen

Es konnten in den Arbeiten zu Pergolid keine Hinweise auf die Behandlung mit dem Dopaminagonisten bei Motorfluktuationen gefunden werden.

Verträglichkeit und Sicherheit von Pergolid

Eine unsystematische Übersichtsarbeit⁶³ zu den neuesten Entwicklungen in der Parkinsonbehandlung führt eine Arbeit an¹⁸³, nach der der Dopaminagonist Pergolid möglicherweise Valvulopathien auslöst. In dem Artikel wurde beschrieben, dass von 78 Patienten, die mit Pergolid behandelt wurden 26 (33 %) im Echokardiogramm fibrotische Klappenveränderungen aufwiesen, die in 15 Fällen (19 %) klinisch relevant gewesen seien. In einer Kontrollpopulation die ebenfalls einen ergoten Dopaminagonisten erhalten hatte, fanden sich keine derartigen Veränderungen. Es scheint auch, dass vor allem Patienten, die höhere Pergolid dosierungen (> 3 mg/Tag) erhalten haben davon betroffen waren.

Eine durch Matching gewonnene retrospektive altersangepasste Vergleichsgruppe wurde hinsichtlich der Auslösung von Valvulopathien durch den Dopaminagonisten Pergolid untersucht. 46 Patienten, die Pergolid erhielten, wurden mit einer Kontrollgruppe ohne Dopaminagonisten verglichen. Die kombinierte Blutrückstrommenge aller drei erhobenen Herzklappen wurde als linear abhängig von der gesamt lebenszeitlichen Pergolidmenge modelliert. 98 % der Pergolidgruppe hatte eine Herzklappeninsuffizienz. Das Odds Ratio (OR) bei klappenspezifischer Analyse und Einschluss milder Schweregrade betrug zwischen 2,6 und 18,4⁹.

Zur Überprüfung der Häufigkeit der kardialen Valvulopathie bei Parkinsonpatienten mit oder ohne Dopaminagonistenbehandlung wurden bei einer Gruppe von 210 stationären Patienten die transthorakale Echokardiographie und das Elektrokardiogramm (EKG) erhoben, wobei die Häufigkeit des Auftretens der Erkrankung bei verschiedenen Dopaminagonisten analysiert wurde. Eine Vergleichsgruppe ohne Dopaminagonistenbehandlung wurde ebenfalls einbezogen. Die Häufigkeit der Valvulopathie war in der mit Cabergolin behandelten Gruppe im Vergleich zu der nicht behandelten Vergleichsgruppe jedoch signifikant höher (68,8 %, 11/16 Betroffene/Gesamt gegenüber 17,6 %, 15/85 Betroffene/Gesamt). Die Auftretenshäufigkeit in den drei Dopaminagonistengruppen war jedoch vergleichbar (Pergolid (28,8 % 19/66, Pramipexol 25 %, 4/16). Das angepasste OR lag in der Cabergolin- signifikant höher (12,96, 95 % CI: 3,59-46,85), verglichen mit der Pergolid- (2,18, 95 % CI: 0,90-5,30) und der Pramipexolgruppe (1,62, 95 % CI: 0,45-5,87). Die Dosierungen lagen in dieser Studie bei 3,8 mg für Cabergolin, 1,4 mg für Pergolid und 1,7 mg für Pramipexol¹²².

Zusammenfassung

Bei den Betrachtungen der Arbeiten über Pergolid fällt auf, dass viel mehr Arbeiten zur Monotherapie in frühen Stadien der Parkinsonerkrankung vorliegen, darunter eine Langzeitstudie (fünf Jahre). Es wurden zwei methodisch hochwertige Studien durchgeführt, die beide eine positive Wirkung von Pergolid auf die Entwicklung und den Schweregrad von Dyskinesien im Vergleich zu L-Dopa bestätigen, allerdings wird eine geringere Wirkung auf die Symptomatik des Parkinsonsyndroms gegenüber L-Dopa beschrieben. Die übrigen Studien wurden mit den Evidenzgraden II und III beurteilt. Die Wirksamkeit von Pergolid auf die Symptomatik des Morbus Parkinson zeigte sich im Vergleich zu Placebo signifikant überlegen. Im Vergleich zu L-Dopa war die Wirkung auf Dyskinesien besser, begleitet von einer schlechteren Kontrolle der Symptome und vermehrten Nebenwirkungen.

Es zeigte sich, dass Pergolid im Vergleich zu Pramipexol schwerere Nebenwirkungen aufweist, vor allem Übelkeit und Erbrechen, gefolgt von Schwindel und Schläfrigkeit. Eine Arbeit von 2004 weist auf eine auffällige Häufung an Valvulopathien unter Behandlung mit Pergolid hin, ein Anteil von 33 % der Studiengruppe zeigte im Echokardiogramm fibrotische Klappenveränderungen, bei 19% waren diese klinisch signifikant.

Eine Untersuchung bestätigte diese Ergebnisse, indem sie eine retrospektive Analyse von Pergolidpatienten im Vergleich zu einer altersangepassten Patientengruppe ohne Dopaminagonistenbehandlung durchführte. In dieser Gruppe wiesen 98 % eine Herzklappeninsuffizienz auf, das OR betrug zwischen 2,6 und 18,4. Eine andere Studie zur Überprüfung der Anteile an fibrotischen Herzklappenveränderungen verglich drei verschiedene Dopaminagonisten und eine Placebogruppe, in dieser Studie erwiesen sich alle drei Dopaminagonisten in der Auftretenswahrscheinlichkeit von Valvulopathien vergleichbar, jedoch lag das angepasste OR in der Cabergolin- signifikant höher als in der Pergolid- und der Pramipexolgruppe.

6.5.1.5 Cabergolin

Grundlagen

Cabergolin zählt zu den neueren Ergotagonisten mit überwiegender D2-Rezeptor-Aktivität. Der wesentliche Unterschied zu den klassischen ergoten Agonisten liegt in seiner langen Halbwertszeit von mehr als 24 Stunden⁴. Nach einer anderen Beschreibung ist dieser Dopaminagonist ein synthetischer ergoter Agonist, der über die Leber metabolisiert wird und seine Halbwertszeit 63 bis 109 Stunden beträgt. Die absolute Bioverfügbarkeit sei aber unbekannt¹⁴.

Wirksamkeit von Cabergolin bei de-novo Patienten

Die Parkinson Study Group⁸⁶ veröffentlichten eine randomisierte, doppelblinde Multicenterstudie der initialen Therapie mit Cabergolin bei früher Parkinsonerkrankung gegenüber L-Dopa allein (CALM-PD-Study). Die Studie war auf fünf Jahre angelegt. Über die ersten eineinhalb Jahre waren die beiden Gruppen bezüglich ihrer therapeutischen Effekte vergleichbar, obwohl die Cabergolingruppe etwas weniger therapeutischen Nutzen aufwies. In dieser Gruppe wurde L-Dopa eingesetzt, wenn die Kontrolle der Symptome mit Cabergolin allein nicht mehr reichte. Motorische Fluktuationen waren in der Kombinationsgruppe geringer als in der L-Dopa-Gruppe. Es konnte gezeigt werden, dass durch die initiale Therapie mit Cabergolin L-Dopa später eingesetzt werden kann, geringere Dosierungen über lange Zeit aufrechterhalten werden können und sich motorische Komplikationen später einstellen, als in der L-Dopa-Gruppe. Der Autor schließt daraus, dass die initiale Therapie mit dem Dopaminagonisten vernünftig ist und dass L-Dopa dann hinzukommen soll, wenn der therapeutische Nutzen nicht mehr gegeben ist.

In einer randomisierten, doppelblinden Fünf-Jahres-Vergleichsstudie¹² wurde die Wirksamkeit von Cabergolin mit L-Dopa in der initialen Therapie des Parkinsonsyndroms verglichen. Die de-novo Patienten wurden in die beiden Gruppen Cabergolin (N = 211) und L-Dopa (N = 209) randomisiert. Über einen Zeitraum von 24 Wochen wurde die Dosis auf die optimale Höhe eingestellt und dann über den Untersuchungszeitraum von fünf Jahren beibehalten. Die Symptomatik wurde mit der UPDRS „Motorikscore“ und „Aktivitäten des täglichen Lebens“ gemessen sowie mit der CGI die „Schwere der Erkrankung“ eingestuft. Die Resultate zeigten in beiden Gruppen die maximalen Effekte innerhalb von zwei Jahren, wobei die Motorikskalen der UPDRS eine signifikant höhere Verbesserung in der L-Dopa-Gruppe zeigten ($p < 0,001$), wobei die mittleren Werte nach einem Jahr 13,8 (Cabergolin) gegenüber 12,9 (L-Dopa) betragen, nach drei Jahren 18,6 (Cabergolin) gegenüber 17,2 (L-Dopa) und nach fünf Jahren 19,2 (Cabergolin) gegenüber 16,3 (L-Dopa) betragen. Motorische Komplikationen traten in der Cabergolingruppe hingegen seltener auf und hatten geringere Schweregrade ($p = 0,0175$, Cabergolingruppe 22,3 %, L-Dopa-Gruppe 33,7 %). Das relative Risiko (RR) eine motorische Komplikation zu entwickeln war knapp 50 % geringer in der Cabergolingruppe (RR = 0,46; $p = 0,001$).

Wirksamkeit von Cabergolin zusätzlich zu L-Dopa

In einer anderen Übersichtsarbeit von Inzelberg et al.⁴⁴ wurden ebenfalls die drei Dopaminagonisten – Cabergolin, Pramipexol und Ropinirol – in ihrer Wirksamkeit gegenüber L-Dopa untersucht. Darin wurden Studien mit Patienten, die bereits Motorfluktuationen entwickelten eingeschlossen. Als Outcomeparameter wurden der Anteil der Patienten, die Dyskinesien entwickelten, der Anteil, der infolge der Nebenwirkungen aus der Studie ausschied und die mittleren Veränderungen in den Scores der UPDRS als Outcomeparameter verwendet. In der Reduktion des Risikos, Dyskinesien zu entwickeln zeigten alle drei Dopaminagonisten vergleichbare signifikante Effekte verglichen mit L-Dopa. Der Effekt war für Pramipexol und Ropinirol etwas höher als für Cabergolin ($p < 0,0001$ für Pramipexol und Ropinirol, $p = 0,0074$). Die Verbesserung der mittleren UPDRS-Scores war für Pramipexol und Ropinirol vergleichbar (für Cabergolin nicht verfügbar). Das Risiko wegen Nebenwirkungen aus der Studie auszuschneiden war in allen Gruppen vergleichbar, ebenso für L-Dopa ($p > 0,1$), außer für die Entwicklung von Ödemen, die bei den Dopaminagonisten, speziell bei Cabergolin ($p < 0,0001$) und Pramipexol ($p = 0,0024$) vorhanden war.

In einer klinischen Studie wurde zusätzlich zu den bereits verabreichten Medikamenten L-Dopa und Pramipexol bzw. Ropinirol, ein weiterer Dopaminagonist verabreicht, nämlich Cabergolin, da durch die langen Halbwertszeiten zusätzliche Verbesserungen der Symptomatik erwartet wurden. Dazu wurden 27 Parkinsonpatienten auf zusätzliche 0,5 mg Cabergolineinzeldosis pro Tag umgestellt. 21 Patienten

erhielten L-Dopa plus zwei Dopaminagonisten, die übrigen sechs Patienten zwei Dopaminagonisten. Der Therapieerfolg wurde in den Motorikscores der UPDRS gemessen bzw. in der Dauer der „Off“-Zeiten. Die UPDRS-Scores verbesserten sich in der Gruppe mit 27 Patienten (L-Dopa plus zwei Dopaminagonisten) von 38,9 Punkten (+/- 12,6) zu 35,4 Punkten (+/- 10,22), $p < 0,0001$. Die Dauer der „Off“-Perioden verringerte sich von 2,9 (+/- 1,1) Stunden zu 1,2 (+/- 1,1) Stunden, $p < 0,0001$. In der Subgruppe mit sechs Patienten, die kein L-Dopa erhielten, wurde die Dosis des zusätzlich gegebenen Medikaments (Cabergolin) bis zu 3,8 mg täglich erhöht. Die höchsten Veränderungen der UPDRS-Motorikscores in dieser Gruppe waren von 21,5 (+/- 5,3) zu Beginn bis zu 13,5 (+/- 3,8) bei voller Dosis ($p = 0,0001$). Die zusätzliche Gabe von Cabergolin wurde generell gut vertragen, wobei die Nebeneffekte mit Domperidon (einem Antiemetikum) kontrolliert wurden. Kein Patient brach die Studie ab¹⁰⁷.

In einer weiteren Studie zum selben Thema erhielten 35 Patienten einen Dopaminagonisten mit L-Dopa und zwölf Patienten nur Dopaminagonisten. Auch hier kam Cabergolin zu Pramipexol und Ropinirol hinzu. Durch die zusätzliche Gabe von Cabergolin konnte in der L-Dopa + Dopaminagonisten-Gruppe eine Verringerung der „Off“-Perioden von 3,14 (+/- 1,11) zu 1,08 (+/- 1,07) Stunden erreicht werden ($p < 0,0001$). Auch die UPDRS-Motorikscores verringerten sich von 41,68 (+/- 12,6) zu 33,66 (+/- 10,22) ($p = 0,0001$). Ähnliche, wenn auch etwas geringere Ergebnisse waren in der Dopaminagonistengruppe zu beobachten¹⁰⁸.

Cabergolin zur Behandlung von Fluktuationen

Es war in der gefundenen Literatur kein Hinweis auf einen Einsatz des Dopaminagonisten zur Behandlung von Fluktuationen enthalten.

Vergleiche mit anderen Dopaminagonisten

In einer unsystematischen Übersichtsarbeit⁹⁴ wurden die drei „neuen“ Dopaminagonisten Cabergolin, Pramipexol und Ropinirol in ihrer Wirksamkeit auf die Parkinsonsymptomatik von Patienten mit mäßig fortgeschrittener Erkrankung mit Placebo verglichen. Pramipexol und Ropinirol sind nicht-ergote Dopaminagonisten mit einer Halbwertszeit von fünf bis zehn Stunden, Cabergolin ist ein ergoter Dopaminagonist der eine sehr lange Halbwertszeit der Elimination aufweist, nämlich etwa 60 Stunden. Bei mäßig fortgeschrittener Parkinsonerkrankung zeigten alle drei Dopaminagonisten signifikante Verbesserungen in den UPDRS-Motorikscores, den „Off“-Perioden und der täglichen L-Dopa-Dosis gegenüber Placebo. Keiner der drei Dopaminagonisten war signifikant besser als das erprobte Medikament Bromocriptin. Die Nebeneffekte waren vergleichbar. Die Studie wird in der unsystematischen Übersichtsarbeit von⁸⁹ ebenfalls beschrieben.

Verträglichkeit und Sicherheit von Cabergolin

In der vorher genannten Fünf-Jahres-Studie¹² zeigten sich die Nebeneffekte in ihrer Häufigkeit in beiden Gruppen (Cabergolin und L-Dopa) vergleichbar, nicht signifikant häufiger waren Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie (Verdauungsstörung) und Gastritis in der L-Dopa-Gruppe, Schwindel und orthostatischer Hypotonus waren häufiger in der Cabergolin-Gruppe. Schläfrigkeit und Halluzinationen kamen in beiden Gruppen gleich häufig vor, einzig periphere Ödeme entwickelte die Cabergolin-Gruppe signifikant häufiger ($p < 0,0001$; 16,1 % vs. 3,4 %).

In einer prospektiven offenen Multicenterstudie⁷⁹ wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Cabergolin in hohen Dosierungen für Patienten mit Motorfluktationen und/oder Dyskinesien überprüft. 34 Patienten erhielten Cabergolin, gesteigert bis zu einer Dosierung von 20 mg/Tag, wobei ihre L-Dopa-Gaben über einen Zeitraum von 20 Wochen zu einem für sie verträglichen Minimum reduziert wurden. Dieses Behandlungsschema wurde dann für sechs Wochen beibehalten. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Verringerung der Intensität der Hyperkinesien am Ende des Untersuchungszeitraums ($p < 0,001$). Auch Verbesserungen in den Intensitäten der „On“-Dyskinesien waren beobachtbar ($p < 0,05$). 24 medikamentenbezogene Nebeneffekte wurden beobachtet, die meisten davon in der Steigerungsphase (Phase I: 58,9 %), innerhalb der weiteren Behandlungsphase traten in 35,6 % der Fälle Nebenwirkungen auf. Die meisten davon waren von geringer Intensität (61,7 %). Die

häufigsten Nebenwirkungen waren wie bei allen ergoten Dopaminagonisten Halluzinationen (8,2 %), Dyskinesie, Hypertonie (je 5,5 %), Diarrhoe, Hyperkinese, Übelkeit (je 4,1 %).

In einer Vergleichsstudie¹⁷³ mit Ergebnissen von Cabergolin im Vergleich zu L-Dopa nach zwölf Monaten zeigten sich in 3 % der Patienten in der Cabergolingruppe das Auftreten von Verwirrheitszuständen und Halluzinationen, verglichen mit 2 % in der L-Dopa-Gruppe.

Eine andere Studie¹²² überprüfte die Anteile an fibrotischen Herzklappenveränderungen, nachdem unter Behandlung mit Pergolid eine Häufung diese Störungen beobachtet wurde. Es wurden drei verschiedene Dopaminagonisten und eine Placebogruppe verglichen. In dieser Studie erwiesen sich alle drei Dopaminagonisten in der Auftretenswahrscheinlichkeit von Valvulopathien vergleichbar, jedoch lag das angepasste OR in der Cabergolin- signifikant höher als in der Pergolid- und der Pramipexolgruppe.

Zusammenfassung

Zwei methodisch einwandfreie, randomisierte Studien über einen Zeitraum von je fünf Jahren konnten eine gute Wirksamkeit von Cabergolin zur initialen Therapie des Parkinsonsyndroms bei de-novo Patienten nachweisen. Mit einer Initialen Therapie mit Cabergolin kann der Beginn der L-Dopa-Gaben hinausgezögert und lange Zeit können die L-Dopa-Dosen gering gehalten werden, was einen Vorteil für die Entwicklung von Dyskinesien und anderen motorischen Komplikationen bedeutet. Bei einem Vergleich zwischen L-Dopa und Cabergolin zeigt sich L-Dopa anfangs zur Kontrolle der Symptome stärker, dies gleicht sich jedoch nach ca. zwei Jahren aus. In den Nebenwirkungen waren beide Medikamente in diesen beiden Studien vergleichbar.

Zwei Studien wurden zum Vergleich von Cabergolin mit anderen neueren Dopaminagonisten gemacht (Pramipexol und Ropinirol), wobei keines der Medikamente im direkten Vergleich besser abschnitt, zum alten Dopaminagonisten Bromocriptin bestand auch kein signifikanter Unterschied. Alle Dopaminagonisten konnten in der Monotherapie verglichen mit Placebo signifikante Verbesserungen der UPDRS-Scores, der täglichen „Off“-Zeiten und der L-Dopa-Dosierungen bewirken.

Was die Nebenwirkungen betrifft war die Anzahl der Patienten, die wegen untolerierbarer Nebenwirkungen die Studie abbrechen vergleichbar, auch bei L-Dopa. Einzig Ödeme zeigten sich signifikant häufiger in den Cabergolin- und Pramipexolgruppen.

Durch seine lange Halbwertszeit von ca. 60 Stunden wurde der Einsatz dieses Dopaminagonisten als zusätzliches Medikament nicht nur zu L-Dopa, sondern auch zu anderen Dopaminagonisten in relativ geringer Dosierung untersucht. Dabei konnten signifikante Verbesserungen in den Scores der UPDRS und in den täglichen „Off“-Zeiten erreicht werden, nicht nur in den L-Dopa-Gruppen sondern auch gemeinsam mit anderen Dopaminagonisten. Die Nebenwirkungen waren nicht verstärkt.

Eine Studie zur Sicherheit von Cabergolin bei Hochdosierung zeigte bei einer Dosierung von 20 mg/Tag gute Effekte auf Dyskinesien, das Auftreten von Nebenwirkungen war mit geringeren Dosen vergleichbar und zeigte sich hauptsächlich in der Steigerungsphase.

6.5.1.6 Alpha-Dihydroergocryptin (DHEC)

Grundlagen

DHEC ist ein Dopaminagonist, der ebenfalls auf den D2-Rezeptor wirkt. Die lange Halbwertszeit (16 Stunden) ermöglicht eine zweimal tägliche Gabe des Medikaments. Es wird für die Monotherapie, als auch Kombinationstherapie mit L-Dopa verwendet und ist auch bei Fluktuationen gut wirksam¹⁴.

DHEC ist für die Kombinationstherapie mit L-Dopa zugelassen, es liegen jedoch über seine Wirksamkeit und Verträglichkeit nur wenige Veröffentlichungen vor, die kaum den Anforderungen eines HTA-Berichts genügen.

Wirksamkeit von DHEC bei de-novo Patienten

Eine unsystematische Übersichtsarbeit beschreibt die Studien zu DHEC⁵. Darin werden sieben kontrollierte Studien beschrieben.

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenterstudie¹²⁷ zur Wirksamkeit und Sicherheit von DHEC als Monotherapie zur Behandlung des Parkinsonsyndroms mit 123 de-novo Patienten wird beschrieben. Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert, 62 in die DHEC- und 61 in die Placebogruppe. Als Zielvariable für die Wirksamkeit des Medikaments wurden die Scores der UPDRS eingesetzt, die Sicherheit wurde mittels der Häufigkeiten der Nebeneffekte überprüft. Die Studie war für 18 Monate geplant, wobei nach drei und zwölf Monaten ebenfalls Auswertungen erfolgten. Die Werte der UPDRS wurden für die DHEC-Gruppen in zwei Beobachtungsgruppen ausgewertet, „Per Protokoll-Gruppe“ (PP) und die „Intention-To-Treat-Gruppe“ (ITT). Der Gesamtscore der UPDRS zeigte zum ersten Messzeitpunkt (drei Monate) in beiden Gruppe (PP und ITT) signifikante Unterschiede zu Placebo ($p = 0,019$ bzw. $p = 0,001$). Am Ende der Studie waren noch 83 Patienten in der Studie (37 DHEC-Gruppe, 36 Placebogruppe), diese Anzahl war bereits nach sechs Monaten vertreten, (wobei aus der Beschreibung nicht hervorgeht, ob dies bereits das Ende der Studie war und wie sich die Werte der UPDRS zu diesem Zeitpunkt verhielten [A. d. V.]). Die Nebenwirkungen unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen (DHEC und Placebo), wobei gastrointestinale Symptome im Vordergrund standen.

Wirksamkeit von DHEC zusätzlich zu L-Dopa

Bei den übrigen kontrollierten Studien dieser Übersichtsarbeit⁵ war eine Studie zum Vergleich von DHEC mit Placebo, und sechs Studien zum Vergleich mit anderen Dopaminagonisten erstellt. Die placebokontrollierte Studie¹⁵⁷ wurde mit 20 Patienten, aufgeteilt in je zehn pro Gruppe (DHEC, Placebo) durchgeführt. Die Messparameter waren die mittleren Werte der Columbia Score und der North-Western University Disability Scale. Die Columbia Score zeigte eine signifikante Reduktion der Schwere der Symptome, vor allem der Rigidität und des Tremors. Die Nebeneffekte waren meist gastrointestinaler Art und führten nicht zum Studienabbruch.

Es wird in dieser Übersichtsarbeit nicht erwähnt, ob es sich um de-novo Patienten oder um andere Stadien der Parkinsonerkrankung handelte. Es werden sowohl Monotherapien (die zumeist in der frühen Parkinsonerkrankung eingesetzt werden) als auch Therapien in Kombination mit L-Dopa beschrieben [A. d. V.].

Die übrigen beschriebenen kontrollierten Studien hatten geringe Fallzahlen und sollen zusammenfassend erwähnt werden: Die Studien zum Vergleich von DHEC mit Bromocriptin (fünf Studien) enthielten gesamt 102 Patienten (Studiengrößen zwischen neun und 27), DHEC zeigte in diesen Studien vergleichbare Wirksamkeit zu Bromocriptin, gemessen mit den UPDRS-Score III.

Wirksamkeit von DHEC bei Fluktuationen

In den bereits beschriebenen Studien einer einzigen im Recherchezeitraum gefundenen Übersichtsarbeit zu DHEC finden sich keine speziellen Hinweise auf die Wirksamkeit des Dopaminagonisten in der Behandlung von Fluktuationen.

Verträglichkeit und Sicherheit von DHEC

Die Nebenwirkungen werden in dieser Übersichtsarbeit⁵ insgesamt als geringer gegenüber Bromocriptin beschrieben, wobei hauptsächlich gastrointestinale Probleme auftraten, im Vergleich zu Halluzinationen und Verhaltensauffälligkeiten unter Bromocriptin. Die Zahlen des Ausscheidens aus den Studien aufgrund der Nebeneffekte sind jeweils höher in den Bromocriptingruppen.

Zusammenfassung

Obwohl die Evidenzlage zum Dopaminagonisten DHEC sehr gering ist geht doch aus der beschriebenen Übersichtsarbeit hervor, dass DHEC in der Monotherapie an de-novo Patienten das Ergebnis der UPDRS-Scores signifikant gegenüber Placebo verbessern kann. In anderen Studien wurden gute

Wirkungen auf Rigor und Tremor beschrieben, die als belastende Hauptsymptome der Parkinsonerkrankung gelten.

In den Studien die die Nebenwirkungen beschreiben, werden diese als geringer im Vergleich zur Behandlung mit Bromocriptin beschrieben, es traten hauptsächlich gastrointestinale Symptome auf.

6.5.1.7 Ropinirol

Grundlagen

Ropinirol ist ebenfalls ein neuerer Dopaminagonist und gehört nicht zur ergoten Kategorie. Dieser Dopaminagonist hat eine hohe Affinität für D2- und D3-Rezeptoren und zeigt keine Wirkung auf alpha-adrenerge oder serotonerge Rezeptoren^{8, 13}. Als orale Medikation eingenommen wird Ropinirol schnell absorbiert und erreicht eine Bioverfügbarkeit von etwa 50 %, die Proteinbindung beträgt 30 %. Das Medikament wird in der Leber metabolisiert, wobei keinerlei pharmakologische Wirkungen auftreten¹¹⁴.

Wirksamkeit von Ropinirol bei de-novo Patienten

Beim Einsatz von Ropinirol als initiale Therapie zur Behandlung der frühen Parkinsonerkrankung zeigten sich in einer Fünf-Jahres Studien gegenüber L-Dopa signifikant weniger Dyskinesien über einen Zeitraum von fünf Jahren ($p = 0,001$). In der L-Dopa-Gruppe traten Dyskinesien in 45 % der Fälle auf im Vergleich zu 20 % in der Ropinirolgruppe¹⁶⁹.

In einer prospektiven, doppelblinden Studie¹⁶⁸ wurde eine Sechs-Monats-Auswertung aus einer laufenden Fünf-Jahres-Vergleichsstudie zwischen Ropinirol und L-Dopa als frühe Monotherapie bei neu erkrankten Parkinsonpatienten vorgenommen. Der primäre Wirkungsparameter war die prozentuale Verbesserung der UPDRS-III-Scores. Nach sechs Monaten betrug die mittlere prozentuale Verbesserung in den beiden Behandlungsgruppen 32 % in der Ropinirol- und 44 % in der L-Dopa-Gruppe, was einem statistischen Vorteil in der L-Dopa-Gruppe entsprach. Außerdem ergab sich eine signifikante Interaktion zwischen Krankheitsstadium und Behandlungseffekt.

Eine kontrollierte Fünf-Jahres-Studie mit Ropinirol gegenüber L-Dopa als Monotherapie hat viel Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Die Studie stellte die Behandlung von Dyskinesien in den Vordergrund und es konnte eine größere Wirkung von Ropinirol auf dieses Symptom gefunden werden. Daraus wurde geschlossen, dass es besser ist, Patienten initial mit einem Dopaminagonisten zu behandeln und L-Dopa später einzusetzen¹⁶⁹. Der Autor der Übersichtsarbeit kritisierte jedoch, dass Ropinirol die Parkinsonsymptomatik nicht ausreichend kontrollieren konnte und dass mit 17 % Auftretenswahrscheinlichkeit die Halluzinationen dreimal häufiger in der Ropinirolgruppe auftraten.

In einer Übersichtsarbeit zu Langzeitstudien mit Dopaminagonisten⁹⁷ wird eine doppelblinde, randomisierte, Multicenterstudie mit Ropinirolmonotherapie gegenüber L-Dopa erwähnt, die 268 Patienten erfasst. Der primäre Endpunkt der Studie war das Auftreten von Dyskinesien. Nach fünf Jahren verblieben 47 % der Patienten, die mit Ropinirol erstbehandelt wurden in der Studie, und 51 % der Patienten, die mit L-Dopa behandelt wurden. (Die Ausscheidungsrate war bei beiden Gruppen vergleichbar). Die Scores der UPDRS verliefen in beiden Gruppen vergleichbar. Die Hauptaussage der Studie war die niedrige Dyskinesienrate von 5 % in der Ropinirol-, verglichen mit 36 % in der L-Dopa-Gruppe. Von den Patienten, die erst später L-Dopa zu Ropinirol erhielten entwickelten 20 % Dyskinesien verglichen mit 46 % der Patienten, die gleich L-Dopa erhielten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit (48 %) und Hypotension (12 %) in jeder Gruppe sowie Halluzinationen bei 17 % der Patienten der Ropinirol- verglichen mit 6 % der L-Dopa-Gruppe.

In einer Übersichtsarbeit⁵² werden drei Arbeiten mit Ropinirol als Monotherapie bei früher Parkinsonerkrankung beschrieben. In einer der Studien zeigte Ropinirol als Monotherapie innerhalb eines halben Jahres signifikant verbesserte Werte der UPDRS-Scores gegenüber Placebo (egal, ob die Patienten auch Selegilin (MAO-Hemmer) bekommen haben ($p < 0,001$)). Vergleichbare Effekte zeigten auch die anderen Studien mit Ropinirol als frühe Monotherapie.

In einer Zwölf-Monats-Studie wurde Ropinirol im Vergleich zu Placebo evaluiert¹⁰². Primäre Outcomeparameter waren die Anzahl der Patienten, die die Studie beendeten und keine L-Dopa-Therapie erhalten mussten, die Anzahl der Patienten, die L-Dopa erhielten und der Anteil der Patienten, die einen unzureichenden Therapiegewinn hatten. Signifikant weniger Patienten in der Ropinirolgruppe mussten L-Dopa erhalten (22 von 116, 19 %) bzw. hatten einen unzureichenden Therapiegewinn 23

von 116 (19,8 %) im Vergleich zu den Patienten der Placebogruppe (57 von 125 (45,6 %) bzw. 60 von 125 (48 %). Die Studie ohne der zusätzlichen Therapie mittels L-Dopa konnten 51 von 116 (44 %) der Ropinirolgruppe beenden, gegenüber 28 von 125 (22,4 %) in der Placebogruppe. Ropinirol erwies sich in dieser Studie als wirksam und gut verträglich für eine Dauer von zwölf Monaten bei Patienten mit früher Parkinsonerkrankung. Die Studie wird in einer unsystematischen Übersichtsarbeit beschrieben⁷².

Wirksamkeit von Ropinirol zusätzlich zu L-Dopa

Ropinirol ist ein neuerer, nicht ergoter Dopaminagonist, der an den D2-Rezeptoren angreift und als einziger keine Bindung zu D1-Rezeptoren aufweist. In einem systematischen Review⁹⁶ wurde die Wirksamkeit und Sicherheit dieses Dopaminagonisten im Vergleich zu Placebo untersucht. Insgesamt weist Ropinirol sowohl als Monotherapie in den Frühstadien, als auch in Kombination mit L-Dopa in fortgeschrittenen Stadien der Parkinsonerkrankung eine gute Wirksamkeit auf. Signifikante Verbesserungen der UPDRS-Scores konnten gegenüber Placebo beobachtet werden. In einer der eingearbeiteten Studien wurde als dritter Arm auch ein Vergleich zu Bromocriptin beobachtet. Auch gegenüber diesem Dopaminagonisten konnte Ropinirol signifikante Überlegenheit in der Reduzierung der UPDRS-Scores zeigen. Diese Wirksamkeit konnte in Langzeitstudien über drei und fünf Jahre aufrechterhalten werden. Die Nebenwirkungen bestanden hauptsächlich aus Übelkeit, wobei keine signifikanten Unterschiede zu L-Dopa beobachtet wurden.

In einer Übersichtsarbeit⁹⁴ wurden die drei „neuen“ Dopaminagonisten Cabergolin, Pramipexol und Ropinirol in ihrer Wirksamkeit auf die Parkinsonsymptomatik mit Placebo verglichen. Pramipexol und Ropinirol sind nicht-ergote Dopaminagonisten mit einer Halbwertszeit von fünf bis zehn Stunden, Cabergolin ist ein ergoter Dopaminagonist der eine sehr lange Halbwertszeit der Elimination aufweist, nämlich etwa 60 Stunden. Bei mäßig fortgeschrittener Parkinsonerkrankung zeigten alle drei Dopaminagonisten signifikante Verbesserungen in den UPDRS-Motorikscores, den „Off“-Perioden und der täglichen L-Dopa-Dosis gegenüber Placebo. Keiner der drei Dopaminagonisten war signifikant besser als das erprobte Medikament Bromocriptin. Die Nebeneffekte waren vergleichbar.

In einem dreijährigen RCT⁵⁵ wurde die Wirksamkeit des neueren Dopaminagonisten Ropinirol im Vergleich zu dem älteren Bromocriptin untersucht. Die Patienten wurden in die Behandlungsgruppen randomisiert (n = 168 Ropinirolgruppe, n = 167 Bromocriptingruppe). 57 Patienten der Ropinirol- und 70 Patienten der Bromocriptingruppe erhielten begleitend weiter L-Dopa. Die Gabe von L-Dopa wirkte sich in der statistischen Auswertung nicht aus. Die Effektivität der Behandlung wurde in dieser Studie mittels der Mittelwerte der Scores der UPDRS Teil II, „Aktivitäten des täglichen Lebens“ und Teil III „Motorische Untersuchung“, gemessen. Jeweils zu Beginn, nach vier, zwölf und 24 Wochen, sowie zwölf, 18, 24, 30 und 36 Monaten wurden die Werte der UPDRS überprüft. Beide Behandlungsgruppen zeigten nach zwölf Wochen Behandlung Verbesserungen beider Scores der UPDRS. Nach drei Jahren zeigten sich in der Ropinirol- mittlere Verbesserungen der Motorikscores von 31 % verglichen mit 22 % in der Bromocriptingruppe (p = 0,086) und signifikante Verbesserungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (eine Differenz von 1,46 Punkten, p = 0,029). Die Autoren schließen daraus, dass Ropinirol bei Langzeitanwendung die besseren Ergebnisse bringt. Die Studie wurde auch in der bereits erwähnten unsystematischen Übersichtsarbeit beschrieben⁷².

Um die Wirksamkeit von Ropinirol als adjunktive Therapie zu L-Dopa zu evaluieren, wurde eine randomisierte Doppelblindstudie mit Parkinsonpatienten, die motorische Fluktuationen hatten angelegt⁵⁸. Darin wurde an 95 Patienten Ropinirol, an 54 Patienten Placebo, zusätzlich zu L-Dopa verabreicht. Die Wirkung auf die tägliche L-Dopa-Dosis und die „Off“-Zeiten wurde über ein halbes Jahr beobachtet. In beiden Parametern konnte Ropinirol die Werte gegenüber Placebo verbessern (35 % vs. 13 %, p = 0,003). Die tägliche L-Dopa-Dosis konnte durch Ropinirol signifikant reduziert werden (242 mg Ropinirol, vs. 51 mg, Placebo, p = < 0,001), ebenso wie die Prozente der „Off“-Perioden (11,7 % vs. 5,1 %; p = 0,039). Die Rate der Patienten, die wegen Nebenwirkungen ausschieden, war in beiden Gruppen vergleichbar (15,8 % Ropinirol vs. 16,7 % Placebo).

In einer Vergleichsstudie¹⁵⁵ wurden Patienten mit L-Dopa-Behandlung im Hoehn und Yahr Stadium II bis IV zusätzlich mit Ropinirol oder mit Bromocriptin behandelt. Der Untersuchungszeitraum umfasste 16 Wochen, wobei die Patienten zunächst auf die endgültige Dosierung gesteigert wurden. Der Erfolg wurde an dem Anteil an Respondern gemessen, die durch eine Reduktion von mindestens 20 % der

L-Dopa-Dosierung definiert wurden. Ropinirol zeigte sich in diesem Vergleich gegenüber Bromocriptin als überlegen, 20 Patienten aus der Ropinirol- erwiesen sich als Responder (54 %) verglichen mit 11 aus der Bromocriptingruppe (28 %). Das ergibt einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$). In den Werten der „Clinical Global Impression Scale“ (CGI) zeigte sich auch in der Ropinirol- eine Verbesserung bei 91,9 % der Patienten im Vergleich zu 73,3 % der Bromocriptingruppe ($p = 0,046$).

Ropinirol zur Behandlung von Fluktuationen

Eine unsystematische Übersichtsarbeit zählte die Studien zur Wirksamkeit von Ropinirol auf⁵². Darin wird der Schluss gezogen, dass Ropinirol in allen Stadien der Parkinsonerkrankung die Symptome verringern hilft. In drei Arbeiten wurde Ropinirol als Monotherapie bei früher Parkinsonerkrankung eingesetzt. In anderen zwei Studien wurde Ropinirol als Adjunkt zu L-Dopa gegeben, um die „End-of-Dose“-Dyskinesien in den Griff zu bekommen. Als Outcomeparameter wurde in allen diesen Studien die UPDRS-Scores verwendet. In den Studien, in denen Ropinirol zusätzlich zu L-Dopa verabreicht wurde, wurden als primäre Parameter die Dauer der „Off“-Zeiten und die tägliche L-Dopa-Dosis verwendet. Gegenüber Bromocriptin zeigte Ropinirol höhere Reduktionen beider Parameter, jedoch statistisch nicht signifikant (17% gegenüber 11%). Unter der Bedingung, dass L-Dopa in hohen Dosen gegeben wurde, erreichte Ropinirol die bessere Wirksamkeit gegenüber Bromocriptin.

In einer offenen Pilotstudie zur Verwendung von Ropinirol in hohen Dosierungen sollte die Wirksamkeit des Medikaments zur Kontrolle schwerer Dyskinesien überprüft werden²⁰. 36 Patienten mit fortgeschrittener Parkinsonerkrankung und normalen kognitiven Fähigkeiten wurden von einer Dosierung mit 18,4 (+/- 3,5) mg/Tag Ropinirol auf 34,7 (+/-5,5) mg/Tag gesteigert. Nach zwölf Monaten waren noch 25 Patienten auf dieser hohen Dosierung, während elf Patienten aufgrund von Nebenwirkungen auf die ursprüngliche Dosierung zurückgestuft wurden. In dieser Gruppe zeigte sich eine signifikante Verringerung der Dyskinesien, sowohl in „Off“- als auch in „On“-Phasen ($p < 0,001$). Sowohl die Intensität als auch die Dauer der Dyskinesien konnte signifikant reduziert werden ($p < 0,001$).

Eine randomisierte, doppelblinde Vergleichsstudie⁴² mit Bromocriptin mit 76 Parkinsonpatienten über einen Zeitraum von 16 Wochen setzte die Anzahl der Responder der Behandlung definiert durch eine Verringerung der mittleren L-Dopa-Dosierung um mindestens 20 % als primären Endpunkt ein. Die weiteren Endpunkte waren das Erreichen von mindestens 20 % Verbesserungen in den UPDRS-Scores und eine Verringerung der täglichen „Off“-Zeiten um mindestens 20 %. Die Ergebnisse zeigten eine signifikant häufigere Reduktion der L-Dopa-Dosis in der Ropinirolgruppe verglichen mit Bromocriptin 54 % gegenüber 28 %, OR 3,0; 95 % CI: 1,2-7,8; $p = 0,05$), in den sekundären Endpunkten zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Diese Studie wird auch in einer unsystematischen Übersichtsarbeit von 2004 erwähnt⁷².

In einer unsystematischen Übersichtsarbeit⁴⁹ werden zwei weitere Studien beschrieben, wobei die eine ein RCT ist¹⁶³, die zweite eine koreanische Vergleichsstudie zwischen Ropinirol und Bromocriptin¹⁴⁶. In der ersten Studie wurden 393 Patienten, deren Symptome unzureichend durch L-Dopa kontrolliert werden konnten über einen Zeitraum von 24 Wochen hinsichtlich der Reduktion der „Off“-Zeiten nach 24 Wochen beobachtet. Die Patienten wurden in eine Ropinirol- (N = 202) und eine Placebogruppe (N = 191) randomisiert. Am Ende der Untersuchung konnten die „Off“-Zeiten in der Ropinirol- um 2,1 Stunden/Tag reduziert werden im Vergleich zu 0,3 Stunden/Tag in der Placebogruppe ($p < 0,0001$).

Verträglichkeit und Sicherheit von Ropinirol

Was die Nebenwirkungen des Dopaminagonisten betrifft, so zeigten sich im direkten Vergleich von Bromocriptin und Ropinirol in einer doppelblinden, prospektiven Drei-Jahres-Studie keine Verträglichkeitsunterschiede zwischen den beiden Medikamenten. Psychiatrische Nebenwirkungen zeigten sich bei 16,1 % der Ropinirolpatienten verglichen mit 13,8 % der Bromocriptinpatienten. Halluzinationen waren dabei am Häufigsten und betrafen 9,5 % der Ropinirol- und 9,0 % der Bromocriptinpatienten⁸.

Eine weitere randomisierte, Bromocriptin-kontrollierte Studie mit Ropinirol über einen Zeitraum von sechs Monaten sollte eine Einschätzung der Sicherheit bezüglich Verwirrungszuständen und Halluzinationen unter der Dopaminagonistenbehandlung ermöglichen¹³¹ (zitiert nach Goetz et al.³⁴). 555 Parkinsonpatienten wurden einbezogen, wobei sich die tägliche L-Dopa-Dosis, das Auftreten der motorischen Fluktuationen und die Einnahme der Dopaminagonisten zu Beginn der Untersuchung

unterschieden. Die Vergleiche des Auftretens von Verwirrungszuständen und Halluzinationen unterschieden sich nicht zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Ropinirol und Bromocriptin).

In einer Übersichtsarbeit zu den Dopaminagonisten Cabergolin, Pramipexol und Ropinirol war das Risiko wegen Nebenwirkungen aus der Studie auszuschließen in allen drei Gruppen vergleichbar, ebenso für L-Dopa ($p > 0,1$), außer dem Risiko der Entwicklung von Ödemen, die bei den Dopaminagonisten höher war, speziell bei Cabergolin ($p < 0,0001$), und Pramipexol ($p = 0,0024$), weniger bei Ropinirol ($p = 0,004$)⁴⁴.

In einer Studie waren die Nebenwirkungen von Ropinirol fast doppelt so hoch wie jene von L-Dopa (8,4 % gegenüber 4,5 %¹⁶⁸).

Zusammenfassung

In Studien zur Initialbehandlung mit Ropinirol bei de-novo Patienten zeigte sich bei den Messwerten der UPDRS-III-Scores ein Vorteil in der L-Dopa- gegenüber der Ropinirolgruppe. Jedoch zeigen Studien zur Initial- und Monotherapie des Parkinsonsyndroms einen Vorteil für Ropinirol in der Behandlung von Dyskinesien. Daraus wurde geschlossen, dass es besser ist, Patienten initial mit einem Dopaminagonisten zu behandeln, und L-Dopa später einzusetzen, wenn die Symptome nicht mehr allein durch den Dopaminagonisten kontrolliert werden können.

Kritiker des Einsatzes von Ropinirol als Monotherapie weisen darauf hin, dass Halluzinationen dreimal häufiger in der Ropinirol- auftraten als in der L-Dopa-Gruppe und Ropinirol die Parkinsonsymptomatik nicht ausreichend kontrollieren konnte

Eine Übersichtsarbeit weist darauf hin, dass Ropinirol sowohl als Monotherapie in den Frühstadien, als auch in Kombination mit L-Dopa in fortgeschrittenen Stadien der Parkinsonerkrankung eine gute Wirksamkeit zeigt. Es konnten signifikante Verbesserungen der UPDRS-Scores gegenüber Placebo beobachtet werden. Auch eine signifikante Reduzierung der „Off“-Zeiten von Patienten in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung konnte durch Ropinirol bewirkt werden. Diese Wirksamkeit konnte in Langzeitstudien über drei und fünf Jahre aufrechterhalten werden. Auch über eine signifikant häufigere Reduktion der L-Dopa-Dosis in der Ropinirolgruppe verglichen mit Bromocriptin wurde berichtet.

In einigen Studien mit diesem Dopaminagonisten konnte eine positive Wirkung bei Motorfluktuationen gezeigt werden. Im Gegensatz zu anderen Dopaminagonisten wurde die Wirkung des Dopaminagonisten bei Motorfluktuationen häufiger in die Fragestellung einbezogen.

In einigen Studien wurde die Wirksamkeit des neueren Dopaminagonisten Ropinirol im Vergleich zu dem älteren Bromocriptin untersucht. Die Effektivität der Behandlung wurde in einer Studie anhand der Mittelwerte der Scores der UPDRS Teil II und III gemessen. Beide Behandlungsgruppen zeigten nach zwölf Wochen Behandlung Verbesserungen beider Scores der UPDRS. Nach drei Jahren zeigten sich in der Ropinirolgruppe eine um knapp 10 % höhere mittlere Verbesserungen der Motorikscores.

Einige Studien die Endpunkte mit bildgebenden Verfahren verwendeten wurden zur Untersuchung der Wirksamkeit von Ropinirol gefunden. Nach zwei Jahren waren die fortschreitenden Verluste der striatalen ¹⁸F-Dopa-Messung in der Ropinirol- signifikant geringer als in der L-Dopa/Carbidopa-Gruppe. Daraus wurde interpretiert, dass die Behandlung mit Dopaminagonisten das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen kann. Daher muss die Aufmerksamkeit auf jene Patienten gerichtet werden, deren Krankheitsbeginn relativ früh liegt und die daher ein hohes Risiko der Entwicklung der motorischen Komplikationen durch Langzeitanwendung von L-Dopa haben.

Von den Nebenwirkungen zeigten sich im direkten Vergleich von Bromocriptin und Ropinirol keine Verträglichkeitsunterschiede. Die Vergleiche des Auftretens von Verwirrungszuständen und Halluzinationen unterschieden sich nicht zwischen den beiden Behandlungsgruppen. In einer anderen Vergleichsstudie zwischen Dopaminagonisten zeigte sich ein höheres Risiko der Entwicklung von Ödemen, relativ geringer jedoch für Ropinirol.

6.5.1.8 Pramipexol

Grundlagen

Pramipexol ist ebenfalls ein nicht-ergoter Dopaminagonist und hat ein identisches Rezeptorprofil innerhalb der D2-Rezeptoragonisten wie Ropinirol, ist aber auf einer mg zu mg Basis etwa dreimal so stark wirksam. Dieser Dopaminagonist zeigt ebenfalls keine Wirkung auf D1-Rezeptoren⁸. Er wird schnell absorbiert mit geringen Plasmaspiegeln. Bereits zwei Stunden nach der oralen Einnahme beträgt die Bioverfügbarkeit mehr als 90 %, die Proteinbindung nur 20 %¹¹⁴.

Wirksamkeit von Pramipexol bei de-novo Patienten

Die Parkinson Study Group untersuchte 2000 die Wirkung von Pramipexol im Vergleich zu L-Dopa als initiale Therapie des Parkinsonsyndroms⁸⁶ (CALM-PD Study), die Studie wurde außerdem noch zweimal veröffentlicht^{85,40}. Als Outcomeparameter wurden dabei die Entwicklung von dopaminergen Motorkomplikationen und funktionale sowie Lebensqualitätsmaße verwendet. Insgesamt wurden 301 Patienten untersucht, diese wurden in eine Pramipexol- und eine L-Dopa-Gruppe randomisiert. Die Pramipexolgruppe erhielt dreimal täglich 0,5 mg Pramipexol plus L-Dopa-Placebo (N = 151), die L-Dopa-Gruppe erhielt 25/100 mg Carbidopa/L-Dopa dreimal täglich mit Pramipexol-Placebo (N = 150). Die Dosis wurde über die ersten zehn Wochen auf die Studiendosis erhöht, wobei die Studiendauer vier Jahre betrug. Die Ergebnisse zeigten in der Pramipexolgruppe eine signifikante Reduktion des Risikos Dyskinesien zu entwickeln (24,5 % gegenüber 54 % HR 0,37, 95 % CI: 0, 25-0,56; $p < 0,001$ und des „Wearing-Off“ (47 % gegenüber 62,7 % HR 0,68, 95 % CI: 0,49-0,63, $p = 0,02$). Die L-Dopa-Gruppe zeigte ein signifikant geringeres Risiko des „Freezing“ (25 % gegenüber 37,1 % HR 1,7, 95 % CI: 1,11-2,59; $p = 0,01$). Am Ende der 48 Monate zeigte sich die Entwicklung von Dyskinesien in beiden Gruppen vergleichbar, die mittlere Verbesserung der UPDRS-Scores zeigte sich in der L-Dopa- höher als in der Pramipexolgruppe. Von den Nebenwirkungen waren die Schläfrigkeit und Ödeme in der Pramipexolgruppe signifikant häufiger ($p = 0,005$ bzw. $p < 0,001$). Die mittleren Werte der Lebensqualitätsskala waren in beiden Gruppen vergleichbar. Die Ergebnisse dieser Studie werden auch in einer unsystematischen Übersichtsarbeit beschrieben⁴¹.

In einer Übersichtsarbeit wurden drei Studien mit Pramipexol zur initialen Parkinsontherapie geschildert¹⁰. Alle drei Studien waren randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Versuche. Als Messinstrument für die Effektivität des Medikaments wurden die UPDRS-Scores gemessen. In allen drei Arbeiten konnte eine Überlegenheit des Dopaminagonisten gegenüber Placebo in Verbesserungen der Scores in den Subskalen „Aktivitäten des täglichen Lebens“ und „Motorische Untersuchung“ gezeigt werden. Die Autoren führen weitere Studien an, in denen gezeigt werden konnte, dass Pramipexol in der fortgeschrittenen Erkrankung ebenso positive Effekte auf die motorische Symptomatik hat.

In einer doppelblinden randomisierten placebokontrollierten Parallelstudie¹²⁰ mit 150 Parkinsonpatienten wurden zwei Gruppen gebildet, eine mit Pramipexol als Monotherapie sowie eine mit L-Dopa und Pramipexol. Am Ende der Untersuchung wurden beide Gruppen hinsichtlich ihrer UPDRS-Scores Teil II und III als primäre Endpunkte verglichen werden, als sekundäre Endpunkte wurden die übrigen Skalen der UPDRS verwendet und die Anzahl der „Off“-Stunden nach dem Tagebuch der Patienten. In dieser Studie wird erwähnt, dass Pramipexol in flexiblen Dosierungen verabreicht wurde, aber nicht in welchen. Nach 15 Wochen Behandlung zeigten sich Verbesserungen in den beiden Teilen der UPDRS (II und III) von 12,4 Punkten in den Pramipexolgruppen, verglichen mit 2,45 in der Placebogruppe ($p = 0,001$). Die „Off“-Zeiten der Patienten verringerten sich in den Pramipexolgruppen von 7,07 auf 6,15 Stunden/täglich während die Placebogruppe einen Anstieg der „Off“-Zeiten verzeichnete, von 5,59 auf 6,87 Stunden/Tag (Quality Score: 81 %).

Wirksamkeit von Pramipexol zusätzlich zu L-Dopa

In einer systematischen Übersichtsarbeit⁵⁹ wurden sowohl Kurzzeit-, als auch Langzeitstudien (bis zu drei Jahren) zu dem Dopaminagonisten Pramipexol untersucht. In allen Studien konnte gezeigt werden, dass Pramipexol sowohl bei der frühen, als auch bei der fortgeschrittenen Parkinsonerkrankung eine Verbesserung verschiedener Symptome bewirken kann. So werden Anstiege der „On“-Zeiten und Verbesserungen in den Scores der UPDRS „Aktivitäten des täglichen Lebens“ und „Motorische Untersuchung“ beschrieben. Bei früher Gabe von Pramipexol wird das spätere Auftreten

von „Wearing-Off“-Phänomenen, Dyskinesien und anderen motorischen Komplikationen beschrieben. Diese positiven Wirkungen setzten bald ein und halten über die Beobachtungszeit von drei Jahren an. Es muss jedoch angemerkt werden, dass bei einer Erkrankung, bei der späte Komplikationen auftreten, drei Jahre Untersuchungszeit nicht ausreichend lang sein können.

Dieselbe Studie der Parkinson Study Group von 2000 verglich die Wirksamkeit und Tolerabilität von Pramipexol mit L-Dopa über einen Zeitraum von zwei Jahren an 301 Parkinsonpatienten mit früher Symptomatik. Dabei traten bei 10 % der mit Pramipexol behandelten Patienten Dyskinesien auf im Vergleich zu 31 % der L-Dopa-Gruppe ($p = 0,001$). Bei weiterer Beobachtung dieser beiden Gruppen über einen Zeitraum von vier Jahren zeigte sich in der Behandlung mit Pramipexol signifikante Reduktion des Risikos der Entwicklung irgendeiner motorischen Komplikation im Vergleich zu L-Dopa ($p = 0,001$)^{84, 6}.

Bei einem Vergleich von Pramipexol mit L-Dopa zeigten sich signifikante Reduktionen der motorischen Komplikationen in der Pramipexolgruppe. Eine initiale Therapie mit dem Dopaminagonisten zeigte signifikant geringere Ausprägungen von Dyskinesien, „On-Off“-Motorikfluktuationen und „Wearing-Off“-Phänomen⁸⁵.

In einer anderen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie⁶⁸ zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pramipexol bei fortgeschrittener Parkinsonerkrankung wurden 345 Patienten mit Motorfluktuationen in zwei Gruppen randomisiert, 174 Patienten erhielten Pramipexol, 180 Placebo. Die Patienten erhielten individuell angepasste L-Dopa-Dosierungen. In Übereinstimmung mit anderen Studien zeigten die UPDRS-Scores Teil II und III eine mittlere Verbesserung um 30 % und die „Off“-Zeiten eine Verbesserung um ca. 2,5 Stunden/Tag. Die Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen waren nur bei Pramipexoldosierungen von 0,75 mg/Tag signifikant.

In einer prospektiven klinischen Beobachtungsstudie an 657 Patienten⁹⁸ zur Therapie mit Pramipexol bei fortgeschrittener Parkinsonerkrankung wurde die Wirkung des Medikaments auf die Hauptsymptome der Erkrankung untersucht. Es wurde die „Snaith-Hamilton-Pleasure-Scale“ (SHAPS-D), die „Tremor-Impact-Scale“ (TIS) und die „Short-Parkinson's-Evaluation-Scale“ (SPES) vorgegeben. Die Resultate zeigten eine signifikante Reduzierung der SPES-Subscores für Motorsymptomatik, Therapiekomplikationen, psychologischen Status und Aktivitäten des täglichen Lebens. Alle anderen gemessenen Parameter zeigten Verbesserungen vom Beginn bis zum Ende der Untersuchung.

Eine Teilstudie zur Wirksamkeit von Pramipexol auf den Ruhetremor wurde an 16 Patienten durchgeführt⁵⁶. Elf Patienten erhielten Pramipexol, fünf Placebo. Alle Patienten waren auf ihre normale Dosierung von L-Dopa eingestellt. Alle Patienten in der Pramipexolgruppe hatten Verbesserungen in den Tremorskalen der UPDRS. Nach der höchsten Dosierung zeigte sich eine durchschnittliche Verbesserung von 61 % vom Anfangswert ($p < 0,005$). Die Placebogruppe zeigte keine Veränderungen.

Wirksamkeit von Pramipexol bei Fluktuationen

Eine Studie mit 23 Patienten⁴⁷ hatte die Langzeiteffekte von Pramipexol auf das „Wearing-Off“-Symptom zum Inhalt. Als „Wearing-Off“ wird bezeichnet, wenn die Wirkung von L-Dopa (meist nach einigen Jahren) nachlässt. Die Studie war auf 30 Monate (2,5 Jahre) angelegt. Der UPDRS-Score Teil II „Aktivitäten des täglichen Lebens, Teil III, „Motorische Untersuchung“ und die täglichen „Off“-Perioden (Zeiten mit Bewegungshemmungen) wurde zu Anfang und nach drei, sechs, zwölf, 18, 24 und 30 Monaten erhoben. Die Veränderungen werden jedoch nur vom Anfangswert zum Wert nach drei Monaten angegeben. Die Werte der UPDRS II „Aktivitäten des täglichen Lebens“ veränderten sich von 4,3 zu 2,1 ($p = 0,004$), die Werte der UPDRS Teil III „Motorische Untersuchung“ von 8,4 zu 2,2 ($p = 0,000$) und die Proportionen der „Off“-Perioden während des Tages von 63 % auf 26 %. Die Autoren interpretieren, dass Pramipexol einen guten Langzeiteffekt aufweist, was aus dem Zeitablauf der Studie mit 2,5 Jahren nicht unbedingt hervorgeht [A. d. V.].

In einer Kurzzeitstudie (die Dauer der Studie wurde mit 5,2 +/- 2,1 Jahren angegeben) wurde die Wirksamkeit von Pramipexol als „Add-On“-Therapie bei fortgeschrittener Parkinsonerkrankung untersucht³⁰. Dazu wurden zwölf Patienten mit schwerer Parkinsonerkrankung (mit motorischen Komplikationen, wie Dyskinesien, „On-Off“-Phänomenen, „Wearing-Off“), hinsichtlich ihrer Motorfluktuationen untersucht, wenn sie akute L-Dopa-Therapie bzw. L-Dopa mit Pramipexol erhielten. Die Effekte

wurden anhand eines „akuten Stimulationstests“ untersucht (nicht näher beschrieben [A. d. V.]). Um die „On-Off“-Zeiten zu dokumentieren wurde ein Patiententagebuch geführt. Die Gruppe mit zusätzlichem Pramipexol zeigte einen signifikanten Anstieg der „On“-Zeiten (von 7,8 +/-2 auf 9,8 +/-1,7; $p < 0,01$). Auch die mittleren L-Dopa-Dosen konnten mit Pramipexol reduziert werden. Die Analyse des akuten Stimulationstests, dass die Dauer der „On“-Perioden signifikant länger in der Gruppe L-Dopa mit Pramipexol als in der Gruppe mit L-Dopa allein dauerten.

Vergleiche mit anderen Dopaminagonisten

In einer Übersichtsarbeit⁹⁴ wurden die drei „neuen“ Dopaminagonisten Cabergolin, Pramipexol und Ropinirol in ihrer Wirksamkeit auf die Parkinsonsymptomatik mit Placebo verglichen. Pramipexol und Ropinirol sind nicht-ergote Dopaminagonisten mit einer Halbwertszeit von fünf bis zehn Stunden, Cabergolin ist ein ergoter Dopaminagonist der eine sehr lange Halbwertszeit der Elimination aufweist, nämlich etwa 60 Stunden. Bei mäßig fortgeschrittener Parkinsonerkrankung zeigten alle drei Dopaminagonisten signifikante Verbesserungen in den UPDRS-Motorikscores, den „Off“-Perioden und der täglichen L-Dopa-Dosis gegenüber Placebo. Keiner der drei Dopaminagonisten war signifikant besser als das erprobte Medikament Bromocriptin.

In einer weiteren Übersichtsarbeit⁴⁴ wurden drei Dopaminagonisten – Cabergolin, Pramipexol und Ropinirol – in ihrer Wirksamkeit in der Monotherapie gegenüber L-Dopa untersucht. Als Outcomeparameter wurden der Anteil der Patienten, die Dyskinesien entwickelten, der Anteil, der infolge der Nebenwirkungen aus der Studie ausschied und die mittleren Veränderungen in den Scores der UPDRS verwendet. In der Reduktion des Risikos, Dyskinesien zu entwickeln, zeigten alle drei Dopaminagonisten vergleichbare signifikante Effekte verglichen mit L-Dopa. Der Effekt war für Pramipexol und Ropinirol etwas höher als für Cabergolin ($p < 0,0001$ für Pramipexol und Ropinirol, $p = 0,0074$). Die Verbesserung der mittleren UPDRS-Scores war für Pramipexol und Ropinirol vergleichbar (für Cabergolin nicht verfügbar).

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie⁷³ wurden die Wirkungen von zwei verschiedenen Dopaminagonisten, Pramipexol und Pergolid gegenüber Placebo untersucht. An dieser Studie nahmen zehn Parkinsonpatienten teil, die ihre übliche Antiparkinsonmedikation (Domperidon) weiter erhielten. Als Erfolgsparameter wurde die UPDRS Teil III, „Motorische Untersuchung“ und eine ein- bis zehnstufige Tremorselbsteinschätzungsskala verwendet, da die Autoren davon ausgingen, dass der Tremor die stärkste Symptomatik beim Parkinsonsyndrom ist. In der Reduzierung des Ruhetremors zeigten sich beide Dopaminagonisten gegenüber Placebo signifikant überlegen (Pramipexol – Placebo $p = 0,006$; Pergolid – Placebo $p = 0,03$). Bei den Motorikscores zeigten beide Dopaminagonisten Verbesserungen, jedoch nicht signifikant.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten, Cross-Over-Studie über den Zeitraum von drei Monaten wurde die Wirkung von Pramipexol und Pergolid als Initialmedikamente untersucht. Im direkten Vergleich miteinander und im Vergleich zu Placebo konnte der Ruhetremor (mittels UPDRS III) mit beiden Dopaminagonisten gegenüber Placebo signifikant verbessert werden ($p = 0,011$). Dabei erwiesen sich im „Post-Hoc“-Vergleich beide Dopaminagonisten als verwandt⁷³. Dieselben Studienergebnisse wurden von denselben Autoren 2005 nochmals veröffentlicht⁷⁴.

Verträglichkeit und Sicherheit von Pramipexol

In einer Studie zeigte Pergolid signifikant höhere Werte der Übelkeit und des Erbrechens gegenüber Pramipexol, was die Nebenwirkungen betrifft ($p = 0,005$, $p = 0,014$)⁷³.

In einer Vergleichsstudie mit drei Dopaminagonisten war das Risiko, wegen Nebenwirkungen aus der Studie auszuschneiden in allen Gruppen vergleichbar, ebenso für L-Dopa ($p > 0,1$), außer für Ödeme, die bei den Dopaminagonisten, speziell bei Cabergolin ($p < 0,0001$), und Pramipexol ($p = 0,0024$), geringer bei Ropinirol ($p = 0,004$) auftraten⁴⁴.

Die drei „neuen“ Dopaminagonisten Cabergolin, Pramipexol und Ropinirol zeigten in einer Studie vergleichbare Nebeneffekte. Dabei traten in der Pergolidgruppe signifikant häufiger die Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen auf als in der Pramipexolgruppe, Benommenheit und Schläfrigkeit waren bei beiden Medikamenten vergleichbar⁹⁴.

Eine Studie zur Umstellung von anderen Dopaminagonisten auf Pramipexol wurde durchgeführt, um die Sicherheit der Behandlung mit Dopaminagonisten beim Wechsel von einem Dopaminagonisten zum anderen zu überprüfen. 16 Patienten mit fortgeschrittener Parkinsonerkrankung wurden in die Studie eingebunden. Die Patienten waren auf eine stabile Dosierung von Carbidopa/L-Dopa und Bromocriptin bzw. Pergolid eingestellt. Es sollte eine Umstellung auf einen anderen Dopaminagonisten stattfinden, nämlich auf Pramipexol. Dazu wurden die Patienten in zwei Gruppen geteilt, jene, die langsam umgestellt wurden, mit einer niedrigen Dosierung des neuen Dopaminagonisten, bis nach acht Wochen die äquivalente Dosierung erreicht wurde und jene, die schnell umgestellt wurden, indem Pramipexol gleich in der äquivalenten Dosierung gegeben wurde. Der Erfolg wurde mittels UPDRS-Scores Teil II, motorische Untersuchung gemessen. Beide Gruppen zeigten eine Verbesserung der Scores nach der Umstellung, die mittlere Dauer vom Zeitpunkt der Umstellung bis zur Verbesserung der UPDRS-Scores lag bei der langsam umgestellten Gruppe bei 5,3 Wochen, bei der schnell umgestellten Gruppe bei 2,1 Wochen. Die schnell umgestellte Gruppe profitierte also eher von der Umstellung³³.

In einer weiteren Studie zur Umstellung von Patienten mit fortgeschrittener Parkinsonerkrankung wurden 125 Patienten über Nacht von ihrer nicht mehr optimalen Behandlung mit L-Dopa und Bromocriptin, Pergolid oder Ropinirol auf L-Dopa mit Pramipexol umgestellt. Es wurden die äquivalenten Dosierungen aus der Literatur verwendet. Klinische Untersuchungen wurden unmittelbar vor der Umstellung, 2,5 und zwölf Wochen danach vorgenommen. Die UPDRS Teil II, Teil III und Teil IV Scores (Aktivitäten des täglichen Lebens, Motorik und Einschätzung der Dyskinesien) zeigten nach zwölf Wochen bei 26 bis 30 % der Patienten eine signifikante Verbesserung ($p < 0,0001$). Die mittlere L-Dopa-Dosis konnte leicht verringert werden, jedoch nicht signifikant. Es wird betont, dass der Wechsel von anderen Dopaminagonisten auf Pramipexol sicher ist³⁶. Die Arbeit wird auch in einer unsystematischen Übersichtsarbeit, die hauptsächlich Arbeiten zu Dopaminagonisten älterer Jahrgänge beinhaltet, ebenfalls beschrieben⁹⁹.

Zusammenfassung

In einer Studie der Parkinson Study Group von 2000 wurde die Wirkung von Pramipexol im Vergleich zu L-Dopa als initiale Therapie bei de-novo Patienten untersucht (CALM-PD Study). Die Ergebnisse zeigten in der Pramipexolgruppe eine signifikante Reduktion des Risikos Dyskinesien zu entwickeln und des „Wearing-Off“. Die L-Dopa-Gruppe zeigte ein signifikant geringeres Risiko des „Freezing“. Am Ende der 48 Monate glichen sich diese Ergebnisse hinsichtlich der Dyskinesien aus. Von den Nebenwirkungen waren die Schläfrigkeit und Ödeme in der Pramipexolgruppe signifikant häufiger, die mittleren Werte der Lebensqualitätsskala waren in beiden Gruppen vergleichbar.

In einer anderen Studie zur initialen Therapie mit Pramipexol im Vergleich zu L-Dopa traten bei 10 % der mit Pramipexol behandelten Patienten Dyskinesien auf, im Vergleich zu 31 % in der L-Dopa-Gruppe. In allen drei Arbeiten konnte eine Überlegenheit des Dopaminagonisten gegenüber Placebo in Verbesserungen der Scores in den Subskalen „Aktivitäten des täglichen Lebens“ und „Motorische Untersuchung“ der UPDRS gezeigt werden. Die Autoren führen weitere Studien an, in denen gezeigt werden konnte, dass Pramipexol in der fortgeschrittenen Erkrankung ebenso positive Effekte auf die motorische Symptomatik hat.

Als zusätzliche Medikation zu L-Dopa zeigten die UPDRS-Scores Teil II und III in einer methodisch hochwertigen Studie mittlere Verbesserung um 30 % und die „Off“-Zeiten eine mittlere Verbesserung um ca. 2,5 Stunden/Tag.

Bei fortgeschrittener Parkinsonerkrankung wurde die Wirkung des Medikaments auf die Hauptsymptome der Erkrankung untersucht, dabei wurde die Short-Parkinson's-Evaluation-Scale (SPES) vorgegeben. Die Resultate zeigten eine signifikante Reduzierung der SPES-Subscores für Motorsymptomatik, Therapiekomplikationen, psychologischen Status und Aktivitäten des täglichen Lebens.

Hinsichtlich der Studiendauern werden in einer Studie Effekte nach 30 Monaten als „Langzeitergebnisse“ beschrieben, in dieser Studie werden die Ergebnisse jedoch nur vom Anfangswert bis zum Wert nach drei Monaten angegeben. Die Werte der UPDRS II „Aktivitäten des täglichen Lebens“ und „Motorische Untersuchung“ veränderten sich signifikant. Die Proportionen der „Off“-Perioden während des Tages von 63 % auf 26 %. Die Autoren interpretieren, dass Pramipexol einen guten

Langzeiteffekt aufweist. Dies kann bei einem Untersuchungszeitraum von drei Monaten jedoch nicht ausgesagt werden.

Eine andere Studie wird als Kurzzeitstudie bezeichnet, die Dauer der Studie wird jedoch mit 5,2 +/- 2,1 Jahren angegeben. Längere Studien wurden nur im Fall der Zehn-Jahres Mortalitätsstudien gefunden. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von Pramipexol bei fortgeschrittener Parkinsonerkrankung untersucht. Die Gruppe mit zusätzlichem Pramipexol zeigte einen signifikanten Anstieg der „On“-Zeiten, auch die mittleren L-Dopa-Dosen konnten mit Pramipexol reduziert werden.

Laut einer Übersichtsarbeit wird bei früher Gabe von Pramipexol das spätere Auftreten von „Wearing-Off“-Phänomenen, Dyskinesien und anderen motorischen Komplikationen beschrieben. Diese positiven Wirkungen setzten bald ein und hielten über die Beobachtungszeit von drei Jahren an. Es muss jedoch angemerkt werden, dass bei einer Erkrankung, bei der späte Komplikationen auftreten, drei Jahre Untersuchungszeit nicht ausreichend lang sein könnten.

Einige Untersuchungen, in denen Beta-CIT-Werte als primäre Parameter eingesetzt wurden, zeigten eine höhere Verbesserung der dopaminergen Bewegungsstörungen mit initial verabreichtem Pramipexol, jedoch waren Verbesserungen der UPDRS-Scores in der L-Dopa-Gruppe gegeben. Die Beta-CIT-Werte ließen sich in beiden Gruppen vergleichbar verringern. In einer Studie zeigten die Beta-CIT-Werte gemessen mit SPECT prozentuelle Unterschiede von Beginn bis zum Ende der Studie in Richtung einer Verminderung des Verlustes der striatalen (¹²³I)Beta-CIT-Werte in der initial mit Pramipexol behandelten im Vergleich zur initial mit L-Dopa behandelten Gruppe.

Vergleiche zwischen Cabergolin, Pramipexol und Ropinirol zeigten bei mäßig fortgeschrittener Parkinsonerkrankung, dass alle drei Dopaminagonisten signifikante Verbesserungen in den UPDRS-Motorikscores, den „Off“-Perioden und der täglichen L-Dopa-Dosis gegenüber Placebo aufwiesen. In der Monotherapie gegenüber L-Dopa zeigten alle drei Dopaminagonisten vergleichbare signifikante Effekte in der Reduktion von Dyskinesien. Das Risiko, wegen Nebenwirkungen aus der Studie auszuschneiden war in allen Gruppen mit Dopaminagonisten vergleichbar, ebenso für L-Dopa. Ödeme kamen signifikant häufiger bei Cabergolin und Pramipexol vor.

Zwei Studien befassten sich mit der sicheren Umstellung von anderen Dopaminagonisten auf Pramipexol. Eine Gruppe wurde langsam umgestellt, die andere schnell. Dabei zeigten sich Verbesserungen in den Scores der UPDRS unmittelbar nach Umstellung in beiden Gruppen (jedoch keine Kontrollgruppe [A. d. V.]). Die schnell umgestellte Gruppe profitierte eher von der Umstellung.

6.5.1.9 Piribedil

Grundlagen

Piribedil wird als ein nicht-ergoter Dopaminagonist beschrieben, der an D2- und D3-Rezeptoren bindet. Er zeigt eine signifikante antagonistische Wirkung auf Alpha-2A- und Alpha-2C-adrenerge Rezeptoren¹²³. Nach oraler Verabreichung ist die Verfügbarkeit bereits nach einer Stunde optimal, bei einer langen Halbwertszeit (20 Stunden). Piribedil kann jedoch auch als subkutane Injektion oder als Lösung intravenös verabreicht werden¹¹⁴. Dieser Dopaminagonist ist nicht in Deutschland zugelassen.

Wirksamkeit von Piribedil bei de-novo Patienten

Es konnten keine Studien zur initialen Therapie von neu diagnostizierten Parkinsonpatienten mit diesem Dopaminagonisten gefunden werden.

Wirksamkeit von Piribedil zusätzlich zu L-Dopa

Der weniger bekannte Dopaminagonist Piribedil wurde zunächst in Frankreich in seiner Wirksamkeit gegenüber Placebo untersucht⁵⁷. Diese randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie bestand aus Patienten, deren Symptomatik nur ungenügend mit L-Dopa kontrolliert werden konnte und verwendete als primären Endpunkt die Verbesserung der Scores der UPDRS III „Motorische Untersuchung“. Sekundäre Endpunkte waren der Score der UPDRS II „Aktivitäten des täglichen Lebens“, Veränderungen in der L-Dopa-Dosierung, Veränderungen im Hoehn und Yahr Status, und die HDRS für depressive Symptome. Es wurden die Ausgangswerte gegenüber den Werten nach sechs Monaten Behandlung verglichen. Die Anzahl der Patienten war 135 in der Piribedil- und 136 in der

Placebogruppe. Die Veränderungen der UPDRS III „Motorische Untersuchung“ betragen -9,1 Punkte (+/- 8,7) gegenüber -6,3 Punkte (+/- 8,5) in der Placebogruppe ($p = 0,009$). In den Scores der UPDRS II „Aktivitäten des täglichen Lebens“ zeigte sich eine Verbesserung von 29,6 % gegenüber 14,6 % in der Placebogruppe.

Eine weitere Studie mit Piribedil wurde an 115 Patienten in einem RCT untersucht¹²³. Die Patienten bekamen weiterhin L-Dopa in der für sie angepassten Dosierung. Der Effekt des Medikaments wurde nach vier Monaten anhand der UPDRS III „Motorische Untersuchung“, überprüft. Die Responderrate, die mit einer Verbesserung um 30 % vom Anfangswert definiert wurde, war signifikant höher in der Piribedilgruppe, verglichen mit Placebo (56,4 % gegenüber 37,7 %, $p = 0,040$). Bei einer Überprüfung der Ergebnisse nach sechs Monaten zeigte sich ein noch höherer Unterschied zwischen den beiden Gruppen (61,8 % gegenüber 39,6 %, $p = 0,020$). Die Autoren diskutieren, dass Piribedil ein gut wirksames Zusatzmedikament zu L-Dopa ist, wenn die Nebenwirkungen akzeptiert werden (zitiert nach Goetz et al.³⁴).

In einer asiatischen Studie²⁹ mit 49 Parkinsonpatienten wurde ebenfalls die Wirksamkeit von Piribedil mittels UPDRS-Scores „Motorische Untersuchung“ und „Aktivitäten des täglichen Lebens“ untersucht. Die Patienten erhielten ihre üblichen L-Dopa-Dosierungen. In einer acht Wochen dauernden Studie, in der die Dosis von Piribedil bis zu 150 mg/Tag gesteigert wurde, zeigten sich höchst signifikante Verbesserungen der Scores beider UPDRS-Skalen, im Teil II „Aktivitäten des täglichen Lebens“ 43 % gegenüber dem Ausgangswert ($p = 0,000$), begleitet von einer Steigerung um 17 % der täglichen L-Dopa-Dosierung. Die Scores der UPDRS III „Motorische Untersuchung“ zeigten eine Veränderung von 48 % gegenüber dem Ausgangswert ($p = 0,000$) und zeigten damit ebenfalls eine höchst signifikante Verbesserung der Symptome.

In einer offenen, nicht-kontrollierten Multicenterstudie über sechs Monate¹¹⁰ wurde die Wirksamkeit von Piribedil als „Add-On“-Medikament zu L-Dopa untersucht. An der Studie nahmen 29 Parkinsonpatienten teil, deren Symptome unzureichend mit L-Dopa (≤ 600 mg/Tag) behandelt wurden. Die Patienten erhielten Piribedil in Retardform, beginnend mit 50 mg/Tag. Die Dosis wurde über die ersten fünf Wochen auf 150 mg/Tag gesteigert und wurde in dieser Dosierung bis zum Ende der Studie beibehalten. Der primäre Outcomeparameter war die Verbesserung in den Werten der UPDRS-III nach sechs Monaten, der sekundäre Endpunkt der Prozentsatz der Responder, definiert nach einer Verbesserung von mindestens 30 % der UPDRS-III-Scores von der Ausgangsmessung. Nach sechs Monaten Behandlung hat sich der UPDRS-Score von 19,8 (+/- 11,4) auf 6,6 (+/- 4,7) verbessert ($p < 0,0001$), 27 Patienten (93,1 %) erwiesen sich als Responder. Die Hoehn und Yahr Stadien und die Scores der „England Activities of Daily Living Scale“ haben sich ebenfalls signifikant verbessert.

Vergleich mit Bromocriptin

In einer randomisierten, doppelblinden internationalen Multicenterstudie¹⁶ wurden in einem Ein-Jahres-Vergleich die Dopaminagonisten Piribedil und Bromocriptin in ihrer Wirksamkeit als Medikation zur frühen Kombination mit L-Dopa bei 425 Patienten gleichgesetzt. Zur Überprüfung der Wirksamkeit wurden die Werte in der UPDRS III Items 18 bis 31 im Vergleich vom Beginn zum Ende der Untersuchung verwendet. Auch eine Responderrate wurde festgelegt, mit einer Verbesserung von mindestens 30 % in diesem Score. Es konnte in beiden Behandlungsgruppen eine Verbesserung in den gemessenen Variablen beobachtet werden, ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die Responderrate betrug für Piribedil 58,4 % und für Bromocriptin 55,3 %. In den Verbesserungen der UPDRS-Scores waren beide Dopaminagonisten vergleichbar, in der Piribedilgruppe konnte L-Dopa in höherem Ausmaß reduziert werden als in der Bromocriptingruppe.

Verträglichkeit und Sicherheit von Piribedil

Als Nebenwirkungen wurden in einer Studie¹¹⁰ am häufigsten gastrointestinale Störungen angegeben, zwei Patienten mussten wegen der Nebeneffekte die Studie abbrechen. In einer anderen Studie¹²² waren die Nebenwirkungen, vor allem die Anteile der Magen-Darm-Probleme in der Piribedil- höher als in der Placebogruppe (44 % gegenüber 24 %). In einer französischen Studie waren die Nebenwirkungen ebenfalls hauptsächlich durch Magen-Darm-Probleme mit Übelkeit vertreten, mit einer Häufigkeit von 8,1 % in der Piribedil- gegenüber 2,9 % in der Placebogruppe.

In einer Studie¹¹², die die Sicherheit des Medikamentenwechsels zwischen Dopaminagonisten zum Inhalt hatte, wurde von Bromocriptin mit L-Dopa auf Piribedil mit L-Dopa umgestellt. 20 Patienten nahmen teil, zehn in jeder Gruppe. Zwei Gruppen wurden gebildet, eine erhielt Piribedil in der Dosierung von 1 : 5 und eine erhielt die Dosierung von 1 : 10. Es wurden sowohl die UPDRS-Scores, als auch die Epworth Sleepiness Scale, die Einschätzung der „On-Off“-Zeiten, die Handbeweglichkeit und der Gehstest erhoben. Ein Patient musste wegen Nebeneffekten (vor allem Schläfrigkeit) ausscheiden. In beiden Gruppen konnte eine Verbesserung der UPDRS-Scores festgestellt werden. In der 1 : 5-Gruppe verbesserten sich die Gehstest-Scores. In den anderen Parametern konnten keine signifikanten Verbesserungen festgestellt werden. Die Umstellung wurde in beiden Gruppen gut vertragen, jedoch muss erwähnt werden, dass die 1 : 10-Gruppe schläfriger war.

Kosten-Nutzen von Piribedil

Es konnten keine Studien mit pharmakoökonomischen Analysen gefunden werden.

Zusammenfassung

In zwei methodisch hochwertigen klinischen Studien konnte die Wirksamkeit des Dopaminagonisten Piribedil zur Behandlung des Parkinsonsyndroms bei einer Vergleichsmessung nach sechs Monaten gezeigt werden. Die Werte der UPDRS-Scores II und III zeigten signifikante Verbesserungen gegenüber L-Dopa und in der Reduzierung der L-Dopa-Dosen. Dies wurde auch in offenen Vergleichsstudien bestätigt.

Die Nebenwirkungen bestanden hauptsächlich in Magen-Darm-Problemen und waren zwei- bis dreimal häufiger als in der Placebogruppe.

In einer methodisch hochwertigen Vergleichsstudie zwischen Bromocriptin und Piribedil zeigten sich beide Dopaminagonisten in der Verbesserung der UPDRS-Werte als vergleichbar.

6.5.1.10 Rotigotin

Grundlagen

Der nunmehr ebenfalls am Markt befindliche neueste Dopaminagonist Rotigotin ist das erste transdermal anzuwendende Parkinsonmedikament. Rotigotin ist ein nicht-ergoter Dopaminagonist, der an D₃-, D₂- und D₁-Rezeptoren ansetzt. Das Pflaster wurde entwickelt, um die Symptome im Frühstadium der Erkrankung zu lindern. Es wurde im Februar 2006 von der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) für die Behandlung der idiopathischen Parkinsonerkrankung im Frühstadium als Monotherapie zugelassen. Es stehen vier Wirkstoffstärken zur Verfügung (2, 4, 6 und 8 mg Rotigotin), wobei sich in einer Dosisfindungsstudie bei einer Stärke von 6 oder 8 mg gegenüber Placebo die deutlichsten Wirkungen ergaben. Die Aufnahme des Wirkstoffes erfolgt kontinuierlich über den Zeitraum von 24 Stunden über die Haut (trans- und interzellulär, über Follikel und ekkrine Schweißdrüsen). Durch die einmal tägliche Verabreichungsform ist eine hohe Patienten-Compliance gegeben, wobei auch Patienten mit Schluckstörungen damit behandelbar sind^{117, 118}.

Wirksamkeit von Rotigotin bei de-novo Patienten

In einer randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studie der Parkinson Study Group zur Monotherapie mit Rotigotin an 242 Patienten in einem frühen Stadium der Parkinsonerkrankung⁸⁷ wurden Behandlungen mit Wirkstoffpflastern in den Stärken von 4,5 mg, 9,0 mg, 13,5 mg und 18,0 mg oder Placebo über einen Zeitraum von elf Wochen verabreicht. Am Ende des Behandlungszeitraums konnte in den beiden Gruppen mit der höchsten Wirkstoffkonzentration (13,5 mg, 18 mg) eine signifikante Reduktion der Werte in den UPDRS-Skalen II und III im Vergleich zur Placebogruppe erzielt werden (Placebo: 0,3 +/- 7,7; Gruppe mit 13,5 mg: 5,1 +/- 7,0 p = 0,001, Gruppe mit 18 mg: 5,3 +/- 7,0, p = 0,001). Die Nebenwirkungen traten in den Behandlungsgruppen mit Rotigotin häufiger auf und betrafen vor allem Übelkeit, applikationsbezogene Nebenwirkungen (Hautreaktionen), Schwindel, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Erbrechen und Müdigkeit.

Eine andere randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenterstudie zur Initialtherapie mit Rotigotin umfasste 277 Patienten mit früher Parkinsonerkrankung. Ziel war, die UPDRS-Scores um mindestens zehn Punkte von der Ausgangsmessung zu senken. Die Studie lief über einen Zeitraum von 27 Wochen. Die Patienten wurden in eine Rotigotin- (N = 181) und eine Placebogruppe (N = 96) randomisiert. Am Ende der Untersuchung waren noch 90 % der Patienten in der Behandlung. Die Rotigotiningruppe erreichte in den UPDRS II und III signifikant bessere Werte gegenüber der Placebogruppe (im Mittel um -3,98 Punkte gegenüber der Verschlechterung von 1,31 Punkten in der Placebogruppe; $p < 0,0001$)⁸⁸.

Wirksamkeit von Rotigotin zusätzlich zu L-Dopa

In einer Übersichtsarbeit¹²⁹ wird über zwei große, die adjunktive Therapie mit Rotigotin zu L-Dopa betreffende Publikationen berichtet. Die eine Arbeit war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenterstudie¹⁵³ mit 351 Patienten mit fortgeschrittener Parkinsonerkrankung. Die Patienten wurden in Behandlungsgruppen im Design 1 : 1 : 1 mit einem 40 cm² Pflaster (18 mg Rotigotin/Tag), 60 cm² Pflaster (27 mg Rotigotin/Tag) oder Placebo randomisiert. Die Vorbereitungsphase dauerte vier Wochen, die Titrationsphase (Medikamentensteigerung bis zur Behandlungsdosis) fünf Wochen und die Beobachtungsphase 24 Wochen. Als primäre Outcomeparameter wurde die höchste Reduktion der „Off“-Zeiten und die Responderrate am Ende der Untersuchung definiert durch mindestens 30 % „Off“-Zeiten Reduktion am Ende der Untersuchung festgelegt. Die Reduktion der „Off“-Zeiten betrug am Ende der Untersuchung für die 40 cm²-Gruppe im Mittel 2,7 Stunden, für die 60 cm²-Gruppe 2,1 Stunden und für die Placebogruppe 0,9 Stunden ($p = < 0,0001$ bzw. $p = 0,003$ gegenüber Placebo). Es kam jedoch zu keiner Steigerung der „On“-Zeiten für Patienten in den Behandlungsgruppen mit Dyskinesien im Vergleich zu Placebo. Die Nebeneffekte waren mit anderen Studien zu Rotigotin vergleichbar.

Die andere Arbeit¹⁴⁰ wurde mit 300 Parkinsonpatienten mit fortgeschrittener Erkrankung gemacht, die ihre stabile Dosis L-Dopa erhielten. Wie in der anderen Arbeit war die Reduktion der „Off“-Zeiten vom Beginn bis zum Ende der Untersuchung der primäre Outcomeparameter. Die Patienten wurden in die vier Gruppen 20 cm², 40 cm² und 60 cm² Rotigotinpflaster (N = 229) oder Placebo (N = 81) randomisiert. Am Ende des Untersuchungszeitraums von sieben Wochen erreichte die Placebogruppe eine Verbesserung von 1,81 Stunden im Vergleich zu Verbesserungen in den Behandlungsgruppen von 1,72 bis 2,44 Stunden, das ergibt keine signifikanten Unterschiede der Behandlungsgruppen zu Placebo ($p = 0,097$).

Zwei weitere kürzlich veröffentlichte Studien^{140, 166} wurden zum Vergleich von Rotigotin mit anderen Dopaminagonisten erstellt. Die Vergleichsstudie mit Ropinirol wurde mit frühen Parkinsonpatienten gemacht, diejenige mit Pramipexol mit Patienten fortgeschrittener Erkrankung. Der Vergleich mit Ropinirol wurde mit einer Dosierung von bis zu 8 mg/Tag (Ropinirol 24 mg/Tag) gemacht. Primäre Outcomeparameter waren die Veränderungen der UPDRS-Scores Teil II und III nach sechs Monaten Beobachtungszeitraum. Die Patienten der Rotigotin- erreichten eine Verbesserung von 6,83 Punkten verglichen mit 10,78 Punkten in der Ropinirol- und 2,33 Punkten in der Placebogruppe. In dieser Studie konnten mit Rotigotin geringere Verbesserungen erzielt werden als mit Ropinirol.

Wirksamkeit von Rotigotin bei Fluktuationen

In der Studie zum Vergleich mit Pramipexol wurde Rotigotin in einer Dosierung bis 16 mg/Tag verwendet (Pramipexol bis 4,5 mg/Tag) oder Placebo als zusätzliche Medikation zu L-Dopa zur Behandlung von Parkinsonpatienten mit Motorfluktuationen. Die Patienten in der Rotigotiningruppe erreichten eine mittlere Verbesserung der „Off“-Zeiten von 2,44 Stunden (+/- 0,2 Stunden Standardfehler), in der Pramipexolgruppe 2,82 Stunden (+/- 0,21 Stunden Standardfehler) und 0,88 (+/- 0,29 Stunden Standardfehler) Stunden in der Placebogruppe. In allen drei Gruppen konnte eine Verbesserung der „On“-Zeiten (ohne Dyskinesien) beobachtet werden, jedoch höhere in den Behandlungsgruppen. Rotigotin erwies sich in dieser Studie als vergleichbar mit Pramipexol als zusätzliche Medikation bei fortgeschrittener Parkinsonerkrankung.

Verträglichkeit und Sicherheit von Rotigotin

In den beiden genannten Studien^{140, 166} zeigten sich die Nebenwirkungen mit anderen Dopaminagonisten vergleichbar, in der Studie mit Rotigotin als adjuvante Therapie zeigten 14 % Hautreaktionen verglichen mit Placebo, 13,5 % litten an Erythem (Hautröte) 8,4 % an Pruritus (Hautjucken). Die übrigen Nebenwirkungen waren in beiden Studien wie bei anderen Dopaminagonisten, Übelkeit, Erbrechen und Schwindel die Häufigsten, gefolgt von Schläfrigkeit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen und Müdigkeit, im Ausmaß vergleichbar wie bei den anderen Dopaminagonisten.

Eine unsystematische Übersichtsarbeit¹²¹ zu Rotigotin merkt an, dass erfreulich selten über orthostatische Dysregulation oder Verwirrheitszustände berichtet wurde. In der Gesamtgruppe der zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Übersichtsarbeit mit Rotigotin behandelten 650 Patienten (August 2005) kam es in etwa 5 % der Fälle zu einem Studienabbruch wegen Hautreaktionen. In dieser Übersichtsarbeit wird die Wichtigkeit der kontinuierlichen Wirkstoffaufnahme betont. Es wird berichtet, dass es bei etwa 50 % der Patienten mit L-Dopa-Monotherapie zu Wirkungsschwankungen und damit zu motorischen Komplikationen, die durch den schwankenden Plasmaspiegel und daraus resultierender pulsatile Stimulation der postsynaptischen Dopaminrezeptoren kommen kann^{133, 169, 87}. Studien haben gezeigt, dass eine kontinuierliche duodenale Infusion von L-Dopa ebenso wie kontinuierliche subkutane Infusionen mit Dopaminagonisten wie Lisurid oder Apomorphin Dyskinesien reduzieren können. Beide sind jedoch invasive Maßnahmen, die zudem sehr kostenintensiv sind^{159, 179}. Durch die transdermale Verabreichung als Pflaster wird der Wirkstoff von Rotigotin kontinuierlich freigesetzt. Es wird angenommen, dass damit motorische Komplikationen vermieden werden können.

Zusammenfassung

Zwei randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Studien wurden von der Parkinson Study Group zur Mono- und Initialtherapie für de-novo Patienten mit Rotigotin durchgeführt. In der einen Studie zeigten die Gruppen mit den höchsten Wirkstoffkonzentrationen (13,5 mg, 18 mg) eine signifikante Reduktion der Werte in den UPDRS-Skalen II und III im Vergleich zur Placebogruppe. Nebenwirkungen traten in den Behandlungsgruppen mit Rotigotin häufiger auf und betrafen vor allem Übelkeit, applikationsbezogene Nebenwirkungen (Hautreaktionen), Schwindel, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Erbrechen und Müdigkeit.

Die Studie zur Initialtherapie mit Rotigotin umfasste 277 Patienten mit früher Parkinsonerkrankung und umfasste einen Zeitraum von 27 Wochen. Am Ende der Untersuchung waren noch 90 % der Patienten in der Behandlung. Die Rotigotingruppe erreichte in den UPDRS II und III signifikant bessere Werte gegenüber der Placebogruppe.

In einer unsystematischen Übersichtsarbeit zur Behandlung des Parkinsonsyndroms mit Rotigotin wurde angemerkt, dass erfreulich selten über orthostatische Dysregulation oder Verwirrheitszustände berichtet wurde. Darin wurde auch die Wichtigkeit der kontinuierlichen Wirkstoffaufnahme betont, die nur bei Injektions- oder Infusionstherapie vorhanden wäre und dabei eine invasive Methode sei. In dieser Arbeit wird jedoch außer Acht gelassen, dass auch mit oralen Dopaminagonisten vergleichbare Erfolge erzielt werden konnten. In dieser Übersichtsarbeit wird die Ursache für motorische Komplikationen in den schwankenden Plasmaspiegeln und daraus resultierenden pulsatile Stimulationen der postsynaptischen Dopaminrezeptoren gesehen.

In einer anderen methodisch hochwertigen Studie wurde als primärer Outcomeparameter die höchste Reduktion der „Off“-Zeiten und die Responderrate am Ende der Untersuchung (definiert durch mindestens 30 % „Off“-Zeitenreduktion) festgelegt. Die Reduktion der „Off“-Zeiten betrug am Ende der Untersuchung für die 40 cm²-Gruppe im Mittel 2,7 Stunden, für die 60 cm²-Gruppe 2,1 Stunden und für die Placebogruppe 0,9 Stunden. Es kam jedoch zu keiner Steigerung der „On“-Zeiten für Patienten in den Behandlungsgruppen mit Dyskinesien im Vergleich zu Placebo.

Die Nebenwirkungen zeigten sich unter Behandlung mit Rotigotin als mit anderen Dopaminagonisten vergleichbar, außerdem traten Erythem (Hautröte) und Pruritus (Hautjucken) als Reaktion auf die transdermale Applikationsform auf.

6.5.2 Allgemeine Arbeiten zu Dopaminagonisten

Eine Übersichtsarbeit hatte zum Ziel, den Nutzen und die Risiken der Dopaminagonisten besser beurteilen zu können^{45, 46}. Dazu wurden die Daten bezüglich Mortalität, motorischen Komplikationen, Nebenwirkungen und Abhängigkeiten der Dopaminagonisten dieser Studien einbezogen. Bezüglich Mortalität konnten keine Unterschiede zwischen mit Dopaminagonisten behandelten und anderen Patienten gefunden werden (RR = 1,03, 95 % CI = 0,84-1,26; p = 0,8). Das Risiko Dyskinesien zu entwickeln betrug 0,84 (CI = 0,40-0,57; p = <0,00001), für Dystonien (RR = 0,64, CI = 0,49-0,84; p = 0,001) und motorische Fluktuationen (RR = 0,74, CI = 0,62-0,89; p = 0,002), die alle geringer in den Gruppen mit Dopaminagonisten mit L-Dopa waren. Die Nebenwirkungen waren jedoch in den Gruppen mit Dopaminagonisten gegenüber jenen ohne Dopaminagonisten häufiger und erreichten signifikante Unterschiede in der Entwicklung von Ödemen, Schläfrigkeit, Halluzinationen, Verstopfung, Schwindel und Schlafstörungen. Patienten mit Dopaminagonistentherapie mussten signifikant häufiger wegen untolerierbarer Nebenwirkungen aus den Studien ausscheiden (RR = 2,77, CI = 2,26-3,40; p < 0,00001). Die Schlussfolgerung der Autoren lautet, dass mit Dopaminagonisten zwar motorische Komplikationen herausgezögert werden können, andere Nebeneffekte jedoch vermehrt auftreten, die sich auf die Lebensqualität sehr negativ auswirken können. Sie empfehlen weitere Vergleichsstudien unter Einbeziehung von Lebensqualitätsmessungen.

In einer unsystematischen Übersichtsarbeit¹⁰⁶ wurde der Frage nachgegangen, ob zur frühen Behandlung des Parkinsonsyndroms die Dopaminagonisten geeignet sind, oder L-Dopa, oder beide in Kombination. Eine weit größere Anzahl an Studien befasst sich mit den Auswirkungen einer frühen Monotherapie mit Dopaminagonisten, darunter einige Langzeitstudien (drei oder fünf Jahre). Insgesamt lässt sich sagen, dass jüngere Parkinsonpatienten aus einer Initialtherapie mit Dopaminagonisten großen Nutzen ziehen, da sie im Idealfall erst einige Jahre später auf die Therapie mit L-Dopa umgestellt werden und auch langsamer die Dosis steigern müssen. Auch bei älteren Patienten ist eine Initialtherapie mit Dopaminagonisten von Nutzen, da auch sie dadurch später die L-Dopa-assoziierten Motorkomplikationen erleiden. Jedoch auch eine Initialtherapie mit einer Kombinationstherapie aus Dopaminagonisten mit geringen Dosen L-Dopa zeigt sehr gute Erfolge. Es gibt dazu jedoch kaum Langzeitstudien in ausreichender Studiengüte.

Eine kritische Stellungnahme zur Initialtherapie mit Dopaminagonisten kommt von Ahlskog². Der Autor betont zunächst, dass keiner der Dopaminagonisten klinisch so potent auf die Parkinsonsymptome wirkt wie L-Dopa. Dann führt er an, dass in der Behandlung mit Dopaminagonisten wegen der Nebenwirkungen hohe Drop-Out-Raten aus Studien auftraten.

Außerdem beobachteten die klinischen Studien, die Dopaminagonisten als frühe Monotherapie überprüften, diese nur kurze Zeit, im besten Fall wenige Jahre. Das trifft aber in jene Zeit, in der die L-Dopa-Spätkomplikationen noch nicht auftreten und daher nicht gezeigt werden kann, was die Dopaminagonisten diesbezüglich leisten könnten. Auch die Frage, ob es ein kritisches Zeitfenster gibt, in dem Dopaminagonisten verabreicht werden sollten, um eine günstige Wirkung auf die Spätkomplikationen zu haben, konnte noch nicht beantwortet werden. Der Autor empfiehlt weitere Studien in diese Richtung.

6.5.3 Vergleiche von Dopaminagonisten mit anderen Antiparkinsonmedikamenten

In einer Metaanalyse wurde die Wirkung von drei Dopaminagonisten und 2-Catechol-O-Methyltransferasehemmern (COMT-Hemmer) einander gegenübergestellt⁴³. Die vergleichbaren Wirksamkeitsmessfaktoren waren Reduktion der L-Dopa-Dosen und Anzahl oder Prozentanteile der „Off“-Phasen und Ausfall wegen Nebenwirkungen. Sieben Studien wurden einbezogen. Die Ergebnisse zeigten, dass alle Dopaminagonisten und auch die COMT-Hemmer eine signifikante Reduzierung der L-Dopa-Dosen gegenüber dem Ausgangswert aufwiesen, wobei Pramipexol (Dopaminagonist) und Entacapon (COMT-Hemmer) die größten Reduktionen aufwiesen. In den Reduktionen der „Off“-Zeiten waren Pergolid (Dopaminagonist), Pramipexol (Dopaminagonist) und Entacapon (COMT-Hemmer) am Wirksamsten. Ropinirol (Dopaminagonist), Pramipexol (Dopaminagonist) und Entacapon (COMT-Hemmer) zeigten die beste Verträglichkeit. Tolcapon (600 mg) erwies sich als am wenigsten verträglich (300 mg war den Dopaminagonisten und Entacapon vergleichbar). Insgesamt zeigten sich

Pramipexol und Entacapon als die wirksamsten Medikamente zur Reduktion der L-Dopa-Dosen, der Reduktion von „Off“-Zeiten und einer guten Verträglichkeit.

In einer randomisierten Multicenterstudie¹⁵ wurde die Wirksamkeit der Monotherapie von L-Dopa, Deprenyl (MAO-B-Hemmer) und zwei Dopaminagonisten (Lisurid und Bromocriptin) auf die Motorfluktuationen und Dyskinesien untersucht. Als primäre Endpunkte wurden das Auftreten von Motorfluktuationen und Dyskinesien, beides beschrieben durch die Patienten selbst und ihren behandelnden Arzt, verwendet. Die mittlere Studiendauer betrug drei Jahre. Am Ende der Beobachtungsperiode zeigten die Patienten in den Dopaminagonistengruppen und in der Deprenylgruppe weniger Motorfluktuationen als die L-Dopa-Gruppe. Die RR mit ihrem 95 % CI waren 0,5 (0,3 bis 0,8) für die Dopaminagonisten und 0,6 (0,3 bis 0,9) für Deprenyl im Vergleich zu L-Dopa. Auf die gesamte Parkinsonsymptomatik wirkten beide Medikamente jedoch nicht so gut wie L-Dopa.

Eine Studie, die den Dopaminagonisten Pergolid mit dem COMT-Hemmer Tolcapon vergleicht, kontrollierte ihre Ergebnisse nicht mittels einer Placebogruppe. Die beiden Medikamente wurden in ihrer Wirksamkeit auf die Symptomatik der Parkinsonerkrankung geprüft, die anhand der UPDRS-Scores I bis IV, sowie des „Parkinson's Disease Questionnaires“ (PDQ)-39 überprüft wurden. Es zeigte sich eine vergleichbare Wirkung beider Medikamente auf die Scores der UPDRS und des PDQ. Nur in der Skala „Lebensqualität“ des PDQ zeigte sich Tolcapon gegenüber Pergolid überlegen. Dies deckt sich mit dem höheren Auftreten von Nebenwirkungen in der Pergolidgruppe (15 % gegenüber 5 % in der Tolcapongruppe)⁵³ (zitiert nach Goetz et al.³⁴).

In einer randomisierten Vergleichsstudie¹ wurde die Wirksamkeit von Bromocriptin mit der von Selegilin und L-Dopa verglichen. 77 Parkinsonpatienten wurden in die drei Behandlungsgruppen randomisiert, 18 Patienten erhielten L-Dopa und Trihexyphenidyl, 25 Patienten Selegilin und 34 Patienten erhielten Bromocriptin. Als Erfolgsparameter wurden die UPDRS-Scores zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums (36 Monate) gemessen. Obwohl die L-Dopa-Gruppe im ersten Jahr die signifikant höheren Verbesserungen zeigte, erreichte die Ropinirolgruppe am Ende der Untersuchung die besseren Ergebnisse in den Skalen der physischen Aktivitäten gegenüber den beiden anderen Gruppen.

6.5.4 Ergote gegen nicht-ergote Dopaminagonisten

In einer prospektiven Studie³⁷ wurden die mit Dopaminagonisten assoziierten Probleme wie Tagesschläfrigkeit, Schlafprobleme und die Lebensqualität in den zwei Gruppen ergote Agonisten sowie nicht-ergote Agonisten untersucht. Die dritte Gruppe war eine Patientengruppe ohne Dopaminagonistentherapie. 111 Patienten wurden zweimal untersucht, zu Beginn und nach einem Jahr. Es wurden standardisierte und validierte Tests eingesetzt, wie z. B. die UPDRS, die Hoehn und Yahr Klassifikation, die „Center for Epidemiologic Studies Depression Scale“ (CESD) eine Kurzform des PDQ-39. Zu Beginn der Untersuchung wurden bei einem Drittel aller Patienten Schlafprobleme festgestellt, über alle drei Gruppen hinweg. Exzessive Tagesschläfrigkeit war in den beiden Gruppen mit Dopaminagonisten höher, als in der Gruppe ohne dieses Medikament (ergote Dopaminagonisten 11,9 %, nicht-ergote Dopaminagonisten 9,1 %, ohne Dopaminagonisten 4,5 %). Sonst wurden keine Differentialeffekte von ergoten bzw. nicht-ergoten Dopaminagonisten bezüglich Schlafproblemen gefunden.

Eine Übersichtsarbeit²³ fasst zusammen, dass alle Dopaminagonisten, egal ob ergote oder nicht-ergote in der Monotherapie die Motorfunktionen um 10 bis 30 % verbessern, beim Vergleich mit Placebo. Dieses Ergebnis ist jedoch gegenüber L-Dopa ungenügend. Andererseits reduzieren die Dopaminagonisten den Beginn der benötigten L-Dopa-Therapie um etwa 25 % verglichen mit L-Dopa. Als „Add-On“-Therapie zu L-Dopa verbessert die Behandlung mit Dopaminagonisten die Werte in den gemessenen Verfahren um ungefähr 20 bis 30 %. Und zeigte eine durchschnittliche Einsparung von L-Dopa um ca. ein Drittel. Was die unerwünschten Nebeneffekte betrifft zeigen sich die nicht-ergoten Dopaminagonisten gegenüber den ergoten als überlegen, die in höherem Maß Halluzinationen, Schläfrigkeit und Schlafattacken auslösen. Typische Nebeneffekte erstrecken sich jedoch über alle Dopaminagonisten.

Eine unsystematische Übersichtsarbeit¹¹ verglich die Wirksamkeit und Sicherheit der ergoten mit den nicht-ergoten Dopaminagonisten. 13 Studien wurden in dieser Arbeit verglichen, wobei die Wirksamkeit der Mono- und der adjuvanten Therapien anhand dazu vorliegender Studien qualitativ mitein-

ander verglichen wurden. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass ergote Dopaminagonisten (wie Pergolid und Cabergolin) ebenso effektiv zur Linderung der Symptome des Parkinsonsyndroms wirken wie nicht-ergote Dopaminagonisten (z. B. Ropinirol und Pramipexol), in frühen Stadien der Erkrankung ebenso wie in fortgeschrittenen Stadien. Auch was die Nebenwirkungen betrifft wurden in dieser Arbeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Dopaminagonisten gefunden.

In einer unsystematischen Übersichtsarbeit¹¹⁴ wurde der Versuch unternommen Unterschiede zwischen den Dopaminagonisten in ihrer spezifischen Rezeptorbindung zu finden. Die Eigenschaften der Rezeptorbindung erwiesen sich in dieser Arbeit als wenig einflussreich, die Substanzklassen ergoter bzw. nicht-ergoter Dopaminagonisten hatten mehr Einfluss. Insgesamt wurden verzögerte Entwicklungen von Motorfluktuationen und Dyskinesien unter Behandlung mit allen Dopaminagonisten gefunden. Es wird darauf hingewiesen, dass es mit ergoten Dopaminagonisten ein höheres Risiko der Entwicklung von Gewebsfibrosen gibt, die mit nicht-ergoten Dopaminagonisten nicht auftraten.

6.5.5 Vergleiche der Wirksamkeit der Dopaminagonisten untereinander

In einer Übersichtsarbeit¹¹² werden die Unterschiede zwischen Dopaminagonisten beschrieben. Dopaminagonisten unterscheiden sich hinsichtlich:

- Ihrer verschiedenen Affinität sich an gewisse Rezeptoren zu binden
- Ihrer Affinität sich an verschiedene nicht dopaminerge Rezeptoren zu binden (wie serotonerge oder adrenerge Rezeptoren)
- Ihre verschiedenen pharmakokinetischen Eigenschaften
- Ihre vasokonstriktiven Eigenschaften
- Ihre potentiellen synergistischen oder antagonistischen Interaktionen mit anderen Medikamenten.

Es werden die in Vergleichsstudien getesteten Dopaminagonisten hinsichtlich Ihrer Hauptresultate aufgelistet:

Tabelle 2: Vergleichsstudien der Dopaminagonisten

Studie	DA	Studienmethode		Ergebnisse
Hanna et al. (2001)	Pergolid vs. Pramipexol	Wechsel Pergolid auf Pramipexol	5	Vergleichbare Wirksamkeit
Korzcyn et al. (1999)	Ropinirol vs. Bromocriptin	Doppelblindvergleich	35	Signifikant bessere UPDRS-II Scores bei Ropinirol
Goetz et al. (1999)	Bromocriptin und Pergolid vs Pramipexol	Bromocriptin und Pergolidwechsel auf Pramipexol	6	Signifikant bessere UPDRS-Scores für Pramipexol
Canesi et al. (1999)	Bromocriptin und Pergolid vs. Ropinirol	Bromocriptin und Pergolidwechsel zu Ropinirol	8	Signifikant bessere UPDRS-II Scores bei Ropinirol
Korzczy et al. (1998)	Ropinirol vs. Bromocriptin	Doppelblindvergleich (6 Monate Beobachtung)	35	Signifikant bessere UPDRS-III Scores bei Ropinirol
Guttmann (1997)	Pramipexol und Bromocriptin vs. Placebo	Doppelblindvergleich zwischen Behandlungsgruppen und Placebo	47	Bessere UPDRS-Scores bei Pramipexol vs. Bromocriptin und Placebo
Inzelberg et al. (1996)	Cabergolin vs. Bromocriptin	Doppelblindvergleich	4	Vergleichbare Wirksamkeit
Mizuno et al. (1995)	Pergolid vs. Bromocriptin	Doppelblindvergleich	45	Vergleichbar bei de-novo Patienten, signifikant wirksamer bei Levodopapatienten mit Pergolid
Pezzoli et al. (1994)	Pergolid vs. Bromocriptin	Einzelblind Crossover zwischen DA	7	Signifikant bessere UPDRS-II und -III bei Pergolid
Laihinen et al. (1992)	Lisurid vs. Bromocriptin	Doppelblind Crossover	0	Vergleichbare Wirksamkeit und Nebeneffekte
Goetz et al. (1989)	Pergolid vs. Bromocriptin	Schwaches Pergolid, Wechsel auf Bromocriptin	1	Keine signifikanten Unterschiede

Fortsetzung Tabelle 2 Vergleichsstudien der Dopaminagonisten

Studie	DA	Studienmethode		Ergebnisse
Goetz et al. (1985)	Bromocriptin vs. Pergolid	Schwaches Bromocriptin, Wechsel auf Pergolid	0	Verbesserungen mit Pergolid
Le Witt et al. (1983)	Pergolid vs. Bromocriptin	Doppelblind Crossover	4	Vergleichbare Wirksamkeit
Le Witt et al. (1982)	Lisurid vs. Bromocriptin	Doppelblind Crossover	28	Leicht verbesserte Akinesie-Kontrolle mit Bromocriptin

DA = Dopaminagonisten. UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Quelle: Tan, Jankovic¹¹²

Die Dopaminagonisten Ropinirol, Pramipexol und Pergolid zeigten häufiger bessere Wirksamkeit gegenüber Bromocriptin. Aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der Studien kann jedoch keine Aussage über das Ausmaß der Unterschiede gemacht werden.

Im Rahmen des vorliegenden HTA-Berichts wurden eine Reihe von RCT hinsichtlich ihrer Vergleichbarkeit des verwendeten Dopaminagonisten, der Dosierung, des Zeitraums der Anwendung und vor allem der verwendeten Endpunkte durchgesehen. Von den wenigen RCT mit genügender Studienqualität (randomisiert, kontrolliert, verblindet) hatten nur vier vergleichbare Parameter. Ursprünglich sollten diese Studien zu einer Metaanalyse verdichtet werden, es stellte sich jedoch heraus, dass auch in diesen vier Arbeiten zu wenig vergleichbare Inhalte zu finden waren. Daher werden diese Studien tabellarisch aufgelistet.

Tabelle 3: Die mittleren prozentuellen Veränderungen der UPDRS-Scores unter Behandlung mit Dopaminagonisten

Studie 1 Brooks et al. ¹³		Rop (0,5 bis 1,0 mg)/Plac							
	N Rop	N Plac	UPDRS-Teil 2 Rop	UPDRS-Teil 3 Plac	UPDRS-Teil 2 Rop	UPDRS Teil 3 Plac			
Beginn	41	22	-	-	-	-			
4. Woche	41	22	-	-	- 18 %	- 22 %			
12. Woche	41	22	-	-	- 44 %	- 22 %			
Studie 2 Pogarell et al. ⁹²		PP (0,375 bis 4,5 mg/tgl)/PI							
	N PP	N PI	UPDRS-Teil 2 PP	UPDRS-Teil 3 PI	UPDRS-Teil 2 PP	UPDRS Teil 3 PI			
Beginn	44	39	MW = 13 (s = 6,4)	MW = 11,5 (s = 4,6)	MW = 34,2 (s = 15,3)	MW = 32,1 (s = 13,4)			
4. Woche			-	-	-	-			
12. Woche	44	39	- 28 %	- 1 %	- 54 %	- 0,36			
Studie 3 Mizuno et al. ⁶⁷		PP (bis 4,5 mg/tgl)/Br (bis 22,5 mg/tgl)/PI							
	N PP	N Br	N PI	UPDRS-Teil 2 PP	UPDRS-Teil 3 PP	UPDRS-Teil 2 Br	UPDRS Teil 3 Br	UPDRS-Teil 2 PI	UPDRS-Teil 3 PI
Beginn	102	104	107	MW = 10,44 (s = 6,54)	MW = 27,11 (s=12,53)	MW = 10,29 (s = 5,28)	MW = 27,20 (s = 11,78)	MW = 10,36 (s = 7,09)	MW = 27,36 (s = 13,53)
12. Woche	-	-	-	- 38 %	- 44 %	- 32 %	- 37 %	- 2 %	- 2 %
Studie 4 Wermuth ¹¹⁹		PP (0,2 mg bis 5,0 mg/tgl.)/PI							
	N PP	N PI	UPDRS – Gesamt PP			UPDRS – Gesamt PI			
Beginn	36	33	MW = 51,9 (s = 19,5)			MW = 56,7 (s = 18,4)			
12. Woche	30	28	- 32 %			- 16 %			

Br = Bromocriptin. MW = Mittelwert. Plac/PI = Placebo. PP = Pramipexol. Rop = Ropinirol. UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Die Dopaminagonisten zeigten vergleichbare prozentuelle Verbesserungen in den gemessenen Scores der UPDRS über zwölf Wochen.

In einer unsystematischen Übersichtsarbeit⁶⁶ werden verschiedene Dopaminagonisten zur Behandlung des Parkinsonsyndroms als adjunktive Therapie zu L-Dopa miteinander verglichen, darin wird festgestellt, dass Pergolid dazu ebenso geeignet ist wie Bromocriptin. In einer weiteren darin erwähnten Studie wurden Pramipexol und Bromocriptin verglichen, wobei sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Dopaminagonisten ergab.

6.5.6 Studien mit bildgebenden Verfahren

Mit drei Dopaminagonisten Ropinirol, Pergolid und Pramipexol wurden einige qualitativ hochwertige Studien mit bildgebenden Verfahren in der Literaturrecherche gefunden, die versuchten die neuroprotektive Wirkung der Dopaminagonisten zu beweisen.

In einer Übersichtsarbeit⁴ wird eine Studie erwähnt, die eine Behandlung mit Ropinirol und mit L-Dopa/Carbidopa einander gegenüberstellt. In dieser Studie wurde ein Vergleich anhand der Messungen mit ¹⁸F-Dopa (PET) durchgeführt. Nach zwei Jahren waren die fortschreitenden Verluste der striatalen ¹⁸F-Dopa-Messung in der Ropinirol- signifikant geringer als in der L-Dopa/Carbidopa-Gruppe. Dies wurde als Sicherung der Erkenntnis, dass eine initiale Dopaminagonistentherapie den Krankheitsfortschritt verlangsamen kann, interpretiert. Der Autor der Übersichtsarbeit stellt jedoch die Frage, warum die Outcomes nach einigen Jahren der Behandlung mit L-Dopa gegenteilige Effekte zeigen. Nach diesem Zeitraum treten die beschriebenen „End-of-Dose“-Dyskinesien sowie andere motorische Komplikationen auf. Er stellt die Frage, ob es möglicherweise ein zeitiges Fenster in der Parkinsonerkrankung gibt, in dem eine Behandlung mit Dopaminagonisten das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen kann. Daher muss die Aufmerksamkeit auf jene Patienten gerichtet werden, deren Krankheitsbeginn relativ früh liegt und die daher ein hohes Risiko der Entwicklung der motorischen Komplikationen durch Langzeitanwendung von L-Dopa haben. Aber es gilt als unbestritten, dass L-Dopa in der Behandlung von Parkinson gegenüber den Dopaminagonisten wirksamer ist. Daher schlägt der Autor vor, dass zu Beginn der Erkrankung Dopaminagonisten zum Einsatz kommen sollten (vor allem bei jüngeren Patienten), jedoch sollte bei Bedarf L-Dopa dazu gegeben werden. Eine andere unsystematische Übersichtsarbeit beschreibt ebenfalls Studien zur neuroprotektiven Verwendung der Dopaminagonisten⁹⁴.

In derselben Übersichtsarbeit wurden zwei unterschiedliche Multicenterstudien mit den Dopaminagonisten Pramipexol und Ropinirol zur initialen Behandlung bei Parkinsonsyndrom im Vergleich zu L-Dopa untersucht⁴. Als Outcomeparameter wurden die striatalen ¹²³J-Beta-CIT-Werte, gemessen mit PET, erhoben. In der Studie mit Ropinirol als Initialtherapie zeigte diese Gruppe signifikant niedrigere ¹²³J-Beta-CIT-Werte als jene aus der L-Dopa-Gruppe. Diese Ergebnisse gelten als Schlüsselerkenntnis in der initialen Therapie des Parkinsonsyndroms, da das Prinzip Bestätigung zu finden scheint, dass eine initiale Dopaminagonistentherapie den Krankheitsfortschritt verlangsamt.

In einer weiteren Übersichtsarbeit¹⁰¹ wird eine randomisierte Zwei-Jahres-Studie beschrieben, die einen Vergleich zwischen einer Behandlung mit Ropinirol und L-Dopa beinhaltet und als Endpunkt ebenfalls Messungen der ¹⁸F-Dopa-Aufnahme bzw. deren Reduktion verwendete¹⁸⁴. In dieser Studie wurden 196 Patienten in die beiden Gruppen Ropinirol und L-Dopa randomisiert (keine Angabe über die Anzahl), die ¹⁸F-Dopa-Werte wurden zu Beginn und am Ende der Studie erhoben. Etwa 10 % der Patienten zeigten zu Beginn und am Ende der Studie normale PET-Werte, wenn diese aus der Analyse ausgeschlossen wurden zeigte sich eine signifikante Differenz zugunsten von Ropinirol in den beiden Gruppen. Die Verluste der ¹⁸F-Dopa-Aufnahme im Putamen und in der Substantia nigra waren in der Ropinirolgruppe geringer.

In einer doppelblinden, randomisierten, internationalen Multicenterstudie¹⁸⁵ (zitiert nach Goetz et al.³⁴) wurden ebenfalls die ¹⁸F-Dopa-Aufnahme-Messwerte als primärer Parameter zur Überprüfung der Wirksamkeit von Ropinirol verwendet. Als sekundärer Parameter wurden die Werte der UPDRS-III verwendet. In dieser Studie wurden 168 Patienten in zwei Gruppen randomisiert, 87 in die Ropinirolgruppe, 75 in die L-Dopa-Gruppe. Ca. 75 % der Patienten beendeten die Zwei-Jahres-Studie. Die mittleren Dosierungen der Medikamente waren 12,2 mg/Tag Ropinirol und 558,7 mg/ L-Dopa. Das Resultat zeigte einen langsameren Verlust der ¹⁸F-Dopa-Aufnahme im Putamen gegenüber der L-Dopa-Gruppe nach zwei Jahren (- 14,1 % gegenüber - 22,9 %, 95 % CI: 4,24-13,3; p < 0,001). Die

UPDRS-III-Scores zeigten in der Ropinirol- einen Anstieg von 0,70 Punkten gegenüber der L-Dopa-Gruppe, die eine mittlere Verbesserung der Werte um 5,64 Punkte in den zwei Jahren erreichte. Das Auftreten von Dyskinesien wurde bei 3,4 % in der Ropinirol- gegenüber 26,7 % in der L-Dopa-Gruppe beobachtet ($p < 0,001$). Die Studie wird auch in einer unsystematischen Übersichtsarbeit zu Ropinirol erwähnt⁷².

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zweier vergleichbarer Studien sollte die Frage beantworten, ob Dopaminagonisten oder L-Dopa die Progression (das Fortschreiten) der Parkinsonerkrankung beeinflussen können⁶⁴. Darin werden die Einflüsse der beiden Dopaminagonisten Pramipexol und Ropinirol sowie von L-Dopa auf die ¹²³I-Beta-CIT-Werte bzw. die 18-F-Dopa-Werte verglichen. Die relative Reduktion der ¹²³I-Beta-CIT-Werte war für Pramipexol in 22 Monaten 47 %, in 34 Monaten 44 % und in 46 Monaten 37 %. Die relative Reduktion der 18-F-Dopa-Werte war in der Ropinirolgruppe nach 24 Monaten 35 %. Diese Resultate müssen jedoch sehr vorsichtig interpretiert werden, sie stellen nur eine bildhafte Darstellung des Krankheitsverlaufs dar und müssen den klinischen Krankheitsverlauf mit berücksichtigen. Die Autoren empfehlen einen Vergleich der Outcomes bildgebender Verfahren mit den Outcomes klinischer Skalen und anderer klinischer Parameter.

Bei einer Gruppe von 82 Personen wurde eine Photonemissionstomographie durchgeführt, wobei ein Vergleich des Beta-CIT (123 2-Beta-Carboxymethoxy-3-Beta-(4-iodophenyl)tropan) -Wertes zu Beginn und nach 23,5 Monaten vorgenommen wurde. Die Untergruppe Pramipexol ($n = 39$) zeigte eine mittlere Verringerung von 20,0 % des striatalen Beta-CIT-Anstiegs, verglichen mit 24,8 % in der L-Dopa-Gruppe ($n = 39$, $p = 0,15$). Zusammenfassend wurde in dieser Studie eine höhere Verbesserung der dopaminergen Bewegungsstörungen mit initial verabreichtem Pramipexol erreicht, jedoch waren Verbesserungen der UPDRS-Scores in der L-Dopa-Gruppe gegeben. Die Beta-CIT-Werte ließen sich in beiden Gruppen vergleichbar verringern. Die Studie wird auch in einer unsystematischen Übersichtsarbeit beschrieben⁶⁹.

In einer Studie der Parkinson Study Group⁶⁵ wurden die Beta-CIT-Werte gemessen mit SPECT in einer randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studie als primäre Outcomeparameter verwendet. In dieser Studie wurde L-Dopa nach Bedarf verabreicht, zusätzlich wurde Pramipexol oder Placebo gegeben. Es sollten die prozentuellen Unterschiede von Beginn bis zum Ende der Studie nach 46 Monaten überprüft werden. Nach 22 und 34 Monaten wurden ebenfalls die absoluten und prozentuellen Unterschiede der Beta-CIT-Werte gemessen. Die Resultate am Ende der Untersuchung zeigten eine Verminderung des Verlusts der striatalen (123I)Beta-CIT-Werte in der initial mit Pramipexol behandelten im Vergleich zur initial mit L-Dopa behandelten Gruppe. Die prozentuellen Unterschiede betragen für Pramipexol gegenüber L-Dopa 7,1 % +/- 9,0 % gegenüber 13,5 % +/- 9,6 % nach 22 Monaten ($p = 0,004$) 10,9 % +/- 11,8 % gegenüber 19,6 % +/- 12,4 % nach 34 Monaten ($p = 0,009$) und 16,0 % +/- 13,3 % gegenüber 25,5 % +/- 14,1 % nach 46 Monaten ($p = 0,01$). In einer unsystematischen Übersichtsarbeit werden unter anderem diese Ergebnisse erwähnt, in Zusammenhang mit den Ergebnissen verschiedener Studien zur Monotherapie mit verschiedenen Dopaminagonisten²⁰.

6.5.7 Studiengüte

Eine Übersichtsarbeit zur Therapie L-Dopa-induzierter motorischer Störungen mit Bromocriptin kritisiert die Studiengüte der zugrunde liegenden Arbeiten scharf¹¹⁶. Es wurden alle Studien, die die Wirksamkeit von Bromocriptin als Adjuvans zu L-Dopa hinsichtlich motorischer Störungen im Vergleich zu Placebo bewerteten eingeschlossen, wobei eine systematische Literaturrecherche zugrunde lag. Nach Bewertung durch drei Gutachter wurden bei acht Studien bedeutende Mängel identifiziert. In keiner der Studien wurde das Randomisierungsverfahren ausreichend beschrieben, im Widerspruch zu den Informationen im Studienbericht wurde eine placebokontrollierte Studie offensichtlich als offene Studie durchgeführt und musste daher ausgeschlossen werden. Das Design der übrigen sieben wurde als doppelblind beschrieben, diese Verblindung wurde jedoch in einer Studie nach fünf Wochen aufgehoben. Auffällig unterschiedlich war die Studiendauer, diese reichte von vier bis 40 Wochen (durchschnittlich 14 Wochen, keine der einbezogenen Studien wurde nach dem ITT-Prinzip durchgeführt. Es ging häufig nicht hervor, ob die Patienten tatsächlich an motorischen Störungen litten. Große Unterschiede bestanden in den Ausgangscharakteristika und Anfangsdosen von Bromocriptin. Auch die Zielgrößen der Studien waren sehr unterschiedlich Zur Beurteilung und Klassifizierung der

Störungen wurde eine Vielzahl an unterschiedlichen Skalen herangezogen, in keiner der Studien wurde angegeben, ob sich die Scores auf die „On“ oder „Off“-Phase bezogen. Aus diesen Gründen sehen die Autoren keine Möglichkeit, Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit von Bromocriptin aus diesen Arbeiten abzuleiten.

Beim Synthetisierungsversuch der verfügbaren Studien des vorliegenden HTA-Berichts sind ähnliche Probleme aufgefallen. Wenn die Studiengüte hinsichtlich Randomisierung, Kontrolle und statistischen Auswertungsverfahren ausgereicht hätte, waren zumeist keine vergleichbaren Zeiträume der Behandlung oder unzureichende Angaben über die Dosierungsschemata bzw. die Parkinsonpopulation gegeben worden. Anzumerken ist des Weiteren, dass bei einer Erkrankungsform, die in ihrem Entwicklungsverlauf über zehn Jahre Behandlungsdauer benötigt, die wenigen Langzeitstudien zumeist zwei bis drei, bis höchstens fünf Jahre dauerten. Die Interpretation der daraus gewonnenen Ergebnisse wurde zumeist unkritisch vorgenommen und auf die Gesamtdauer der Behandlung geschlossen. Dabei ist aus der Grundlagenliteratur über das Parkinsonsyndrom bekannt, dass sich viele motorische Spätkomplikationen erst nach Jahren entwickeln. Daher sollten Langzeitstudien zumindest fünf Jahre umfassen.

Bei den Studien mit bildgebenden Techniken wie die CALM-PD-CIT-⁸⁶ und die REAL-PET-Studie¹⁸⁴ warnt der Autor einer Übersichtsarbeit⁶⁵, der beide Studien darin beschreibt vor einer unbedachten Interpretation dieser Daten in Richtung des Effekts von Dopaminagonisten auf den Krankheitsfortschritt. Besonders bei Langzeitstudien wie diesen ist eine höhere Drop-Out-Rate durch die Nebenwirkungen gegeben, welche möglicherweise einen Bias auf die Studienergebnisse ausüben. In der REAL-PET-Studie schieden ca. 27 % vorzeitig aus und wurden nicht in die Ergebnisanalyse einbezogen. Außerdem wurde die Dosierung der Medikamente nicht in den Studien angegeben, daher ist es nicht bekannt, ob die Dosierungen auf das Studienergebnis einen Einfluss haben könnten. In der CALM-PD-CIT-Studie wurden offene Behandlungen mit L-Dopa verwendet, ca. 75 % der Studienteilnehmer erhielten zusätzlich L-Dopa über 46 Monate, in der REAL-PET-Studie waren es 14 %. Es kann nicht eingeschätzt werden, wie viel Einfluss dies auf die Behandlungsgruppen hatte. Diese Studien werden auch in einer unsystematischen Übersichtsarbeit von Ahlskog³ erwähnt.

Eine andere Übersichtsarbeit¹⁰⁰ zum Thema der neuroprotektiven Wirkung der Dopaminagonisten kommt ebenfalls zu dem Schluss, dass die Beweislage für Dopaminagonisten als Initialtherapie allein oder in Verbindung mit L-Dopa motorische Komplikationen der Erkrankung verhindern oder hinauszögern können mit diesen beiden Studien nicht genügen kann. Es wurde damit zwar gezeigt, dass Ropinirol und Pramipexol die Raten der gewählten Marker der nigrostriatalen Funktionen vermindern kann, dies müsste aber durch weitere methodisch einwandfreie Studien erhärtet werden.

6.6 Ergebnisse – ökonomischer Teil

6.6.1 Kosten der Antiparkinsonmedikamente

Es wurden keine Arbeiten gefunden, die ein Kosten-Nutzen Verhältnis oder andere pharmakoökonomische Angaben über Apomorphin, Bromocriptin, Pergolid, DHEC, Ropinirol oder Rotigotin enthalten.

Es liegen Informationen zu Cabergolin und Pramipexol vor.

6.6.1.1 Kosten-Nutzen von Cabergolin

In einer unsystematischen Übersichtsarbeit²¹ werden zwei pharmakoökonomische Analysen beschrieben, die die Kosten-Nutzen-Effizienz der Behandlung mit Cabergolin in Vergleich zu L-Dopa zum Inhalt haben. Die zugrunde liegenden klinischen Daten wurden aus randomisierten, doppelblinden Fünf-Jahres-Studien gewonnen, mit frühen Parkinsonpatienten, die vorher noch kein L-Dopa erhielten. Der Unterschied der beiden Studien liegt in der Verwendung verschiedener Endpunkte.

Die erste Studie¹⁷⁷ verwendete den Beginn der L-Dopa-Medikation als primären Endpunkt. Darin wurde Cabergolin als kosteneffektiv im Vergleich zu L-Dopa beschrieben, aufgrund der inkrementellen Kosten pro Wirksamkeitsgewinn. Der Berechnung wurde ein bekanntes Benchmarking-Modell zugrunde gelegt. Darin unterscheidet sie sich von allen anderen pharmakoökonomischen Analysen zur Parkinsonerkrankung, normalerweise werden die Kosten pro qualitätsadjustiertem Lebensjahr (QALY) verwendet. Das Modell wird nicht näher beschrieben.

Die zweite Analyse stammt von einer Perspektive des schwedischen Gesundheitssystems, es werden nur direkte Kosten beschrieben¹⁵⁵. Es wird beschrieben, dass Patienten die mit Cabergolin behandelt werden (mit oder ohne L-Dopa) im Durchschnitt 0,31 Jahre ohne Motorkomplikationen im Vergleich zu L-Dopa gewinnen. Damit werden die inkrementellen Kosten der Behandlung von Motorkomplikationen von 13863 Euro (im Fall der zugrunde liegenden Fünf-Jahres-Studie) vermieden. Wenn dieses Modell auf zehn Jahre berechnet wird, so ergibt sich ein Kosten-Nutzen Verhältnis von 6122 Euro pro Jahr, in dem Motorkomplikationen vermieden werden. Es muss bedacht werden, dass diese Analyse keine Patienten im späteren Stadium der Erkrankung einbezieht.

Die beiden pharmakoökonomischen Analysen die zu Cabergolin gefunden werden konnten wiesen beide eine Fehlerhaftigkeit auf. Bei der ersten Analyse wurde ein Berechnungsmodell zugrunde gelegt, das in der Übersichtsarbeit nicht ausführlich beschrieben wird, in der anderen ist ein systematischer Fehler gegeben, da keine älteren Parkinsonpatienten einbezogen werden und daher der Nutzen aus dem Gewinn der von Motorkomplikationen freien Behandlungszeit überschätzt wird.

6.6.1.2 Kosten-Nutzen von Pramipexol

Siderowf et al.¹⁰³ beschreiben in einer gesundheitsökonomisch relativ allgemein gehaltenen Darstellung Kosten- und Effektivitätsschätzungen für die Behandlung der Parkinsonerkrankung. Darin wird eine Arbeit von Hoerger et al.³⁹ zitiert, die ein Kosteneffektivitätsverhältnis im Fall von Pramipexol bei früher Parkinsonerkrankung mit 9.139 USD pro QALY angibt. Bei fortgeschrittenem Parkinsonsyndrom beträgt dieses Verhältnis geschätzte 12.714 USD pro QALY. In Anlehnung an eine übliche Klassifikation von Therapien, die bei einem Kosten- Wirksamkeitsverhältnis von unter 20.000 USD pro QALY als kosteneffektiv betrachtet werden, wird die Behandlung der Parkinsonerkrankung als kosteneffektiv eingestuft. In dieser Arbeit werden auch Krankheitskostenanalysen angegeben, die für das Jahr 1998 28.685 USD betragen und dies im Schnitt pro Jahr betragen sollen. Andere Schätzungen werden zitiert und kommen auf ähnliche Resultate wie z. B. 24.041 USD. Hochrechnungen auf die Gesamtausgaben eines Staates werden in der Arbeit ebenso vorgenommen.

In einer Kosten-Wirksamkeitsanalyse von Pramipexol bei der Behandlung von Parkinson in den Vereinigten Staaten¹⁴⁴ wurde in Zusammenhang mit der Zulassung des Präparats ein strukturelles Mehrgleichungssystem entwickelt. Ziel dieses Modells ist die Schätzung der Differenz von Kosten in Bezug zu QALY zwischen Patienten, die Pramipexol erhalten im Vergleich zu jenen die dieses Medikament nicht erhalten. Dieses Modell berücksichtigt auch die einzelnen Einheiten der UPDRS und ist somit Stadien verknüpft. Die Ergebnisse zeigen, dass Pramipexol sowohl bei früher als auch fortgeschrittenem Parkinsonsyndrom höhere Kosten nach sich zieht, aber auch wirksamer im Verhältnis zur Basistherapie ist. Das inkrementelle Kosten-Wirksamkeitsverhältnis für Pramipexol beträgt bei frühzeitiger Parkinsonerkrankung 8.837 USD sowie bei fortgeschrittener Parkinsonerkrankung 12.294 USD pro QALY auf der Basis der Kostensituation 1997. Diese Kosten werden als viel geringer betrachtet als für eine große Anzahl herkömmlicher medizinischer Therapien.

In einer Studie⁷⁵ zur initialen Behandlung mit Pramipexol im Vergleich zu L-Dopa wurden 300 Patienten mit früher Parkinsonerkrankung über einen Zeitraum von zwei Jahren im Abstand von jeweils drei Monaten untersucht. Dabei wurden patientenbezogene Gesundheitskosten erhoben. Daten der Lebensqualität bezogen auf den Gesundheitszustand wurden mittels EuroQuol erhoben. In dieser ökonomischen Kosten-Nutzen-Schätzung erwies sich die Pramipexolbehandlung als 2,138 USD teurer (SE = 1,182 USD) als die L-Dopa-Behandlung. Der inkrementelle Kosten-Nutzen-Vergleich mit L-Dopa betrug 106,900 USD/QUAL (EQ-5D). Die Studie wird auch in einer unsystematischen Übersichtsarbeit beschrieben⁶⁹. Dieselben Autoren veröffentlichten ein Jahr später eine weitere Analyse des Kosten-Nutzen-Verhältnisses der Behandlung mit Pramipexol im Vergleich zu L-Dopa⁷⁶. Dieselbe Patientengruppe (N = 300) wurde weitere zwei Jahre alle drei Monate untersucht, die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde weiterhin mit der EuroQuol gemessen (EQ-5D). Das inkrementelle Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis (ICER) und der monetäre Nutzen (NB) wurde eingeschätzt (unter Einsatz von 50.000,-- USD, 200.000,-- USD und 150.000,-- USD als der Wert für ein QUAY). In der Studie wurden Kosten-Nutzen-Akzeptanz-Kurven erstellt, um die Wahrscheinlichkeit der Kosten-Nutzen-Effektivität von Pramipexol einschätzen zu können. Die Resultate zeigten unter den zugrunde liegenden Annahmen ein ICER für Pramipexol von 42.989 per QALY, unter Betrachtung der CEAC zeigte sich die Kosten-Nutzen Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu L-Dopa über den Zeitraum von vier Jahren 0,57, 0,77 und 0,82 bei Einsatz von 50.000 USD; 100.000 USD und 150.000 USD pro QALY.

Unter diesen Voraussetzungen erweist sich Pramipexol gegenüber L-Dopa besonders im Fall von depressiven Parkinsonpatienten als Kosten-Nutzen effektiv.

Pharmakoökonomische Analysen wurden mit dem Dopaminagonisten Pramipexol auch durchgeführt. Bei früher Parkinsonerkrankung wird das inkrementelle Kosten-Wirksamkeitsverhältnis mit 9.139 USD pro QALY angegeben. Bei fortgeschrittenem Parkinsonsyndrom beträgt dieses Verhältnis geschätzte 12.714 USD pro QALY. In Anlehnung an eine übliche Klassifikation von Therapien, die bei einem Kosten-Wirksamkeitsverhältnis von unter 20.000 USD pro QALY als kosteneffektiv betrachtet werden, wird die Behandlung der Parkinsonerkrankung mit Pramipexol als kosteneffektiv eingestuft. Auch die anderen pharmakoökonomischen Studien kommen zu diesem Ergebnis.

6.6.1.3 Übersichtsarbeiten

In einer narrativen Übersichtsarbeit von Poewe⁹⁰ werden Jahreskosten der medikamentösen Therapien für verschiedene Antiparkinsonmedikamente aufgelistet. Jost⁴⁸ erweiterte das Schema von Poewe um die Kosten in Deutschland und um den Dopaminagonisten Cabergolin.

Es muss jedoch angemerkt werden, dass die Darstellung der Medikamente Artane, Amantadin und Deprenyl gemeinsam mit L-Dopa und dem Dopaminagonisten Bromocriptin problematisch ist, da die ersten drei Medikamente bestenfalls im Frühstadium der Erkrankung zum Einsatz kommen, die Dosierungen von L-Dopa und dem Dopaminagonisten sich auf Patienten beziehen, die sehr viel schwerer krank sind und deshalb wesentlich mehr Medikamente benötigen. So gesehen ist der Vergleich unzulässig. Es soll jedoch die Tabelle im Original dargestellt werden, um unter den beschriebenen Voraussetzungen eine Vorstellung von den Kosten zu vermitteln.

Tabelle 4: Jährliche Kosten einer Monotherapie der Parkinsonerkrankung mit verschiedenen Medikamenten in Österreich, erweitert um die Kosten in Deutschland

Medikament	Tagesdosis in mg	Kosten in US-Dollar	Kosten in Deutschland in Euro
Artane	10,0 bis 15,0	120,00 bis 350,00	327,20 bis 485,69
Amantadin	300,0	200,00	255,62 bis 511,25
Deprenyl	10,0	700,00	766,87
L-Dopa	300,0 bis 500,0	440,00 bis 700,00	460,12 bis 766,87
Bromocriptin	25,0 bis 45,0	2.250,00 bis 4.050,00	2.786,30 bis 5.010,22
Pergolid	1,5 bis 5,0	1.400,00 bis 3.300,00	1.942,74 bis 6.492,84
Ropinirol	8,0 bis 12,0	3.270,00 bis 4.900,00	3.425,36 bis 4.320,04
Cabergolin	4,0 bis 6,0	Keine Angabe	3.440,70 bis 5.674,85

L-Dopa = Levodopa.

Quellen: Poewe⁹⁰, Jost⁴⁸

Diese Kostenangaben werden in dieser Studie ohne Schlussfolgerungen angegeben.

Eine Arbeit von Dodel et al.²⁵ beschreibt direkte Medikamentenkosten in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums einer speziellen Parkinsontypologie als auch der klassifizierten Krankheitsdauer. Sowohl Mittelwerte als auch Standardabweichungen der Tagestherapiekosten werden in einer sehr detaillierten Tabelle angegeben, wobei die Interpretation aufgrund der großen Kostenvariabilität schwer möglich ist. Hier wird auf die Originalliteratur verwiesen.

Keller et al.⁵⁰ analysieren die direkten Kosten in der Parkinsontherapie anhand von 77 Patienten. Die für die ökonomische Analyse herangezogenen Preise wurden der „Roten Liste“ entnommen. Als Teilkosten wurden Medikamente, Heilmittel, stationäre Aufenthaltskosten, Hilfsmittel, besondere und ärztliche Leistungen unterschieden. Die monatlichen durchschnittlichen Kosten betragen 56,60 Euro für L-Dopa, 341,60 Euro für Dopaminagonisten, 44,27 Euro für COMT-Hemmer, 0,80 Euro für Anticholinergika, 24,07 Euro für NMDA-Antagonisten, 0,68 Euro für MAO-Hemmer, 6,12 Euro für Domperidon (Antiemetikum) sowie 40,56 Euro für sonstige Medikamente. Die monatlichen Medikamentenkosten bewegten sich von 397,67 Euro bei Hoehn und Yahr Stadium I mit der Zunahme der Symptome bis zu 645,77 Euro bei Hoehn und Yahr Stadium V. Die Gesamtkosten betragen 443,82 Euro für Stadium I, 638,93 Euro für Stadium II, 652,57 Euro für Stadium III, 791,23 Euro für Stadium IV, 737,03 Euro für Stadium V. In dieser Studie wird auch eine Gegenüberstellung mit anderen Kostenanalysen vorgenommen:

Tabelle 5: Studienvergleiche der direkten Kosten

Dodel et al. (1997) ¹³⁷	Dodel et al. (1998)A ¹³⁸	Robbins (1998) ¹⁷⁴	Dodel et al. (1998)B ¹³⁹	Keller et al. (2003) ⁵¹
617,81 Euro	887,94 Euro	802,49 Euro		624,58 Euro
276,95 Euro	269,28 Euro	193,29 Euro	164,12 Euro	514,16 Euro

Quelle: Keller et al.⁵¹

Aus den vorliegenden Studien wird von den Autoren gefolgert, dass durch eine differenzierte Therapie der Parkinsonerkrankung es zu einer Verschiebung zwischen Medikamenten- und „sonstigen“ Kosten kommt. Während die Medikamentenkosten deutlich ansteigen, wird eine Reduktion der nichtmedikamentösen Kosten erzielt, so dass die Gesamtkosten als unverändert erwartet werden können. Die größten Reduktionspotentiale werden bei der stationären Behandlung und bei der hinausgezögerten Pflegebedürftigkeit erwartet.

Dodel et al.²⁶ propagieren Entscheidungsanalysen in der Gesundheitsökonomie und zeigen die Methodik anhand der Parkinsonerkrankung. Neben einer Fülle von gesundheitsökonomischen Grundlagen werden in einer Übersicht sämtliche den Autoren zur Verfügung stehenden acht Arbeiten, die eine entscheidungsanalytische Modellierung der Kosteneffektivität von medikamentösen Therapieoptionen der Parkinsonerkrankung zum Inhalt haben, dargestellt. Diese Übersicht wird in der folgenden Tabelle wiedergegeben.

Tabelle 6: Arbeiten mit entscheidungsanalytischer Modellierung der Kosteneffektivität von medikamentösen Therapieoptionen der Parkinsonerkrankung

Autoren, Jahr, Land	Zielgruppe	Fragestellung /Zielstellung	Zeithorizont/ health outcome	Studien-typ	Analytischer Ansatz	Ursprung der Daten	Ergebnisse	Schlussfolgerung
Hoerger et al. (1998), USA [6]	Levodopanaive und levodopa-behandelte Patienten	Inkrementelle Kosten von Pramipexole bei behandelten und levodopa-behandelten Patienten	Lebenszeit/ UPDRS-Entwicklung pro Zeit, QALY	CUA	Mathematische Gleichungen: UPDRS-Werte als Funktion von Behandlung und Zeit, Lebenskosten und QALY als Funktion von UPDRS-Werten und Kovarianten	- Effektivität basiert auf klinischen Studien und Daten des Herstellers - Utilities von VAS-Studie - Nationale Kosten, Therapie/Nachfrageverhalten aus Umfragen, klinischen Studien, Expertenbefragung	A) Pramipexole vs. Keine Behandlung. Verwertung direkter Kosten (Gesamtkosten ICER USD 34 423/QALY(8,837) B) Pramipexole + Levodopa vs. Levodopa allein: ICER USD 31, 528/QALY (12,294)	Pramipexole ist kostenwirksam, auch mit sehr konservativen Annahmen
Davey et al. (2001), Australien [12]	PD-Patienten HY I-III	Inkrementelle Kosten-Nutzen von Pergolid vs. Bromocriptin in PD	10 Jahre/Zeit in HY I-III	CEA	Markov-Modell, Markov-Stadien: I-V und Tod	- Effektivität basiert auf einzelnen RCT - Progression aus Kohortenstudie - Kostendaten von Expertengruppe, Kohortenstudie und offiziellen nationalen Gebühren	Pergolid resultiert in längerer Zeit in HY I-III und ist kostensparend; Einsparung: AUD 1,028 pro Patient; Dominanz von Pergolid war nicht verändert, auch wenn die Nutzdauer länger als der Zeithorizont des RCT verändert worden war (26 Wochen)	Pergolid ist effektiver als Bromocriptin und kostensparend
Nuijten et al. (2001), Niederlande [7]	PD-Patienten mit schweren ausdosierten motorischen Fluktuationen (<25% „off-time“), HY I-IV, levodopa-responsive	Inkrementelle Kosten-Nutzen von komplementärer Therapie mit Entacapon vs. normaler Behandlung (keine Komplementärtherapie) in Patienten mit ausdosierten motorischen Fluktuationen	5 Jahre/ QALY, Zeit mit (< 25 % „Off“-Zeit/Tag	CUA	Markov-Modell, Markov-Stadien: „Off“-Zeit < 25 % und > 25 % und Tod	- Effektivität von RCT - Progression aus Befragung über die Zeitdauer der Erkrankung - Utilities von prospektiver Studie (USA) - Kostendaten von offiziell an Stellen, Ressourcenverbrauch von RCT und deutscher Querschnittstudie	Komplementäre Entacapongabe führt zu höherem Nutzen in Bezug auf Zeit ohne schwere Fluktuationen und QALY, Kosten vergleichbar mit denen konventioneller Therapie, Entacapon führt zu 0,63 zusätzlichen Jahren ohne schwerwiegende Fluktuationen und erhöhte QALY um 6 %	Ergänzendes Entacapon ist kostenwirksam und dominiert übliche Therapie

Fortsetzung Tabelle 6: Arbeiten mit entscheidungsanalytischer Modellierung der Kosteneffektivität von medikamentösen Therapieoptionen der Parkinsonerkrankung

Autoren, Jahr, Land	Zielgruppe	Fragestellung /Zielstellung	Zeithorizont/ health outcome	Studien- typ	Analytischer Ansatz	Ursprung der Daten	Ergebnisse	Schlussfolge- rung
Shimbo et al. (2001), Japan	Männl. PD-Patienten mit HY II-V, erhalten bereits Levodopa	Inkrementelle Kosten-Nutzen von Bromocriptin oder Pergolid verglichen mit Levodopa allein	10 Jahre/ QALY	CUA	Markov-Modell. Markov-Stadien: HY I-V und Tod	- Effektivität/klinische Parameter von RCT - Nutzwerte durch Befragung, parallel zu Studie - Kosteninformation durch RCT, Krankheitskostenstudie, nationale Gesundheitsstatistik und Expertenbefragung	Keiner der Dopaminagonisten ist kostenwirksam in HY II. Beide Dopaminagonisten sind effektiver und billiger in HY III-V Dominanz. Kosten und Nutzen haben großen Einfluss auf ICER	Bromocriptin- oder Pergolidtherapie ist nur im fortgeschrittenen Krankheitsstadium kostenwirksam (dominant). Effektivität und Kosten beeinflussen maßgeblich ICER
Tomaszewski u. Holloway (2001), USA	Fortgeschrittene PD, HY III-V mit nicht nachvollziehbaren Fluktuationen, Alter >50 Jahre	Inkrementelle Kosten-Nutzen von DBS verglichen mit bester medikamentöser Therapie in fortgeschrittenen PD-Erkrankung	Lebenszeit/ QALY	CUA	Markov-Modell eingebettet in Entscheidungsmodell Ufer Chirurgische Komplikationen. Markov-Stadien: Pflegeheim, außerhalb P.-heim, Tod	- Effektivität basiert auf Fallstudien - Nutzwerte von kleiner VAS-Studie nationale und lokale Kostenquelle	DBS vs. Beste konventionelle Therapie: ICER: USD 49.000/QALY ICER < USD 100.000/QALY wenn QoL sich um 18 % oder mehr verbessert	DBS ist kostenwirksam, wenn QoL sich um ≥ 18 % im Vergleich mit bestmöglicher anderer Therapie verbessert
Linna et al. (2002,) Finnland	PD-Patienten mit motorischen Fluktuationen	Reliabilität von inkrementeller Kosten-Nutzwert-Relation von zusätzlicher Entacapontherapie, andere PD-Medikamente erlaubt	5 Jahre/QALY	CUA	Markov-Modell, Markov-Stadien: modifizierte HY-Stadien I-V und Tod	- Effektivität/klinische Parameter von 2 RCT - Kosten- und Nutzwertinformation von natürlicher Krankheitskostenstudie	Entacapon als zusätzliche Medikation zu Levodopa ist kostensparend und erhöht die Lebensqualität, Unsicherheiten in Bezug auf Schätzwerte, insbesondere der Progression, beeinträchtigen die Kosten-Nutzwert-Relation auf signifikante Weise	Zusätzliche Entacapontherapie ist selbst unter großen Schwankungen der Annahmearienvariation kostenwirksam

Fortsetzung Tabelle 6: Arbeiten mit entscheidungsanalytischer Modellierung der Kosteneffektivität von medikamentösen Therapieoptionen der Parkinsonerkrankung

Autoren, Jahr, Land	Zielgruppe	Fragestellung / Zielstellung	Zeithorizont/ health outcome	Studien--typ	Analytischer Ansatz	Ursprung der Daten	Ergebnisse	Schlussfolgerung
Palmer et al. (2002), USA	PD-Patienten mit „Off“-Zeit, vor allem zwischen HY 1,5-3	Inkrementelle Kosten-Nutzen von zusätzlicher Entacapontherapie bei Patienten mit austherapierten motorischen Fluktuationen	5 Jahre/QALY, Zeit mit < 25 % „Off“-Zeit pro Tag	CUA	Markov-Modell, Markov-Stadien: „Off“-Zeit <= 25 % und > 25 %, Tod	- Effektivität von RCT - Nutzwertinformation von prospektiver US-Studie - Kostendaten von offiziellen Gebührenlisten und nationaler Statistik - Ressourcenverbrauch durch RCT, epidemiologischer Studie und amerikanischer Expertenkommission	Entacapon als zusätzliche Therapie erscheint als kostenwirksam. Modell ist abhängig von Entacapon-dosierung, Progressionsrate und Größe der Verbesserung des Krankheitsbildes unter Entacapon	Zusätzliche Entacapongabe zur Standardtherapie ist kostenwirksam sowohl aus gesellschaftlicher als auch aus „third-payer“-Perspektive
Ishedjlan u. Elnarson (2003), Kanada	PD-Patienten HY 1-3 ohne Dyskinesien, nur kurzzeitige Vorbehandlung	Werden zusätzliche Kosten des teureren Medikaments Ropinirol (Einfachtherapie oder als Zusatzmedikation mit Levodopa) durch eine niedrige Dyskiesienrate kompensiert?	5 Jahre/unerwünschte Nebenwirkungen	CMA	Entscheidungsbaum (klinische Therapieleitlinie) unter Berücksichtigung der Ereigniswahrscheinlichkeit	- Effektivität und klinische Daten von RCT, Expertenkommission und unveröffentlichte Ergebnisse des Herstellers - Kostendaten und Ressourcenverbrauch offizieller Gebührenlisten und Expertenkommission	Ropinirol (Einzeltherapie oder zusätzlich mit Levodopa) ist kostensparend wenn der Produktivitätsausfall in die Kalkulationen eingeschlossen wird. Stabile Ergebnisse auch unter Annahmevariation	In Frühstadien der Parkinsonerkrankung ist Ropinirol durch Rückgang von Dyskiesien und hierdurch resultierende Kostenreduktion kostensparend

AUD = Australische Dollar. DBS = Deep Brain Stimulation. CEA = Kosteneffektivitätsanalyse. CMA = Kostenminimierungsanalyse. CUA = Kostennutzwertanalyse. HY = Hoehn und Yahr-Stadien. ICER = Inkrementelle Kosten-Nutzwert-Relation. MC = Monte Carlo (Simulation). PD = Parkinsonerkrankung. QALY = Quality-adjusted life years; dt.: Qualitätsadjustierte Lebensjahre. QoL = Quality of life/Lebensqualität. RCT = Randomisierte klinische Studie. UPDRS = Unified Parkinson's-Disease Rating Scale. USD = Amerikanischer Dollar. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. VAS = Visuelle Analogskala.

Literatur: Hoerger et al.³⁹ Davey et al.¹³⁵ Nuijten et al.¹⁵⁹ Tomaszewski u. Holloway¹⁸⁰; Shimbo et al.¹⁷⁶ Linne et al.¹⁵⁶ Palmer et al.¹⁶⁴ Ishedjlan u. Elnarson¹⁴⁵

6.7 Ethische Aspekte der Behandlung mit Dopaminagonisten

In ethischer Hinsicht muss bei der Parkinsontherapie auf die verringerte Lebensqualität durch die sehr beeinträchtigenden Krankheitssymptome geachtet werden. Dabei kann sich die zusätzliche psychische Symptomatik eine Belastung des gesamten familiären und sozialen Umfelds ergeben. Daher steht im Allgemeinen eine schnell wirksame und anhaltende Symptomtherapie im Vordergrund, weshalb zumeist eine schnell wirkende pharmakologische Behandlung mit L-Dopa eingeleitet wird, da es das potenteste Medikament gegen die Parkinsonsymptomatik ist.

Bei sehr frühem Beginn der Erkrankung werden vermehrt Dopaminagonisten als Monotherapie eingesetzt, um die Spätfolgen der L-Dopa-Medikation hintanzuhalten. Dabei ist aus ethischen Überlegungen an die Nebenwirkungen zu denken. Generell steht die Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität bei ethischen Überlegungen im Vordergrund.

6.7.1 Nebenwirkungen der Dopaminagonisten

Die Häufigkeit peripherer dopaminerger Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel und orthostatische Hypotension zeigte sich unter den klassischen Dopaminagonisten generell größer als bei Behandlung mit L-Dopa. Dies betrifft auch die Inzidenzen von Verwirrheitszuständen und Halluzinosen. Es wurde angenommen dass die vermehrte Inzidenz psychiatrischer Nebenwirkungen unter den klassischen Dopaminagonisten auf deren multiple Interaktionen mit nicht-dopaminergen Rezeptoren, insbesondere Serotoninrezeptoren zurückgehen, deshalb hoffte man, dass die neuen, nicht-ergoten Dopaminagonisten ein günstigeres Nebenwirkungsprofil haben könnten. Leider lässt sich das bis jetzt nicht aus den Studien ableiten⁸.

In einigen Studien wurde das Nebenwirkungsprofil der Dopaminagonisten einander gegenübergestellt. Dabei zeigten sich Unterschiede zwischen den verschiedenen Dopaminagonisten in der Art der Nebenwirkungen. Piribedil zeigte häufiger Magen-Darm-Probleme, Pergolid Übelkeit und Erbrechen^{55, 73}. Eine weitere Studie mit Piribedil identifizierte mit je 20 % Halluzinationen und Dyskinesien als die häufigsten Nebenwirkungen, gefolgt von Schwindel (8 %) und Schläfrigkeit (6 %)²⁹. In dieser Studie werden die Nebenwirkungen jedoch nicht unbedingt auf den Dopaminagonisten zurückgeführt, da die gesamte Untersuchungsgruppe ebenso L-Dopa erhielt. Außerdem fällt auf, dass keine Magen-Darm-Probleme, - wie in zwei anderen Studien - erwähnt werden. In den meisten Studien, die Nebenwirkungen ausweisen, wird zumeist erwähnt, dass die Dopaminagonisten kaum schlimmere Nebenwirkungen aufweisen als L-Dopa.

In der Diskussion um die Nebenwirkungen muss das Problem der vermehrt aufgetretenen Valvulopathien unter Pergolidbehandlung erwähnt werden¹⁸³. Auch andere Dopaminagonisten zeigen diese schwere Nebenwirkung in schwächeren Ausmaßen. Es ist nicht nur aus ethischen, auch aus gesundheitlichen und medizinrechtlichen Gründen zu empfehlen, eine Kontrolle der Herzklappenfunktion bei Patienten unter Pergolidbehandlung in regelmäßigen Abständen durchzuführen, was auch in den Leitlinien der DGN empfohlen wird. Ein Auftreten der Nebenwirkung sollte zum Abbruch der Pergolidtherapie (oder der Therapie mit Dopaminagonisten) führen.

Eine Metaanalyse beschäftigte sich auch mit dem Risiko der Schläfrigkeit (Somnolence) als Nebenwirkung der Dopaminagonisten²⁷. In dieser Arbeit wurden zwei Analysen gemacht, die eine schloss vier RCT ein und beschäftigte sich mit Vergleichen von Pramipexol oder Ropinirol mit Placebo, die andere schloss sieben Studien ein und beschäftigte sich mit Patientengruppen, die L-Dopa und Pramipexol bzw. Ropinirol nahmen, verglichen mit L-Dopa allein. In der ersten Studie war das gepoolte RR, Schläfrigkeit zu entwickeln 4,98 % (CI: 1,79-13,98), in der zweiten 2,6 % (CI: 1,47-2,88). Patienten, die Pramipexol oder Ropinirol einnahmen, hatten ein höheres Risiko Schläfrigkeit zu entwickeln, als jene, die Placebo einnahmen. Ebenso hatten jene Patienten, die L-Dopa mit einem Dopaminagonisten einnahmen, ein höheres Risiko, Schläfrigkeit zu entwickeln, als jene, die L-Dopa allein einnahmen.

Eine weitere Metaanalyse wurde erstellt²⁸, um dieselben Dopaminagonisten hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen zu untersuchen, wobei in dieser Metaanalyse Schwindel, Übelkeit, Hypotension (niedriger Blutdruck), Halluzinationen und Somnolenz (Schläfrigkeit) beobachtet wurden. Auch in dieser Arbeit wurden zwei Analysen gemacht, eine im Vergleich zu L-Dopa, die andere im Vergleich zu Placebo. Es zeigte sich in der ersten Analyse (Vergleich zu L-Dopa) kein Unterschied im Risiko Schwindel,

Übelkeit, Somnolenz oder Hypotension zu entwickeln. Im Vergleich zu Placebo lag das Risiko, Hypotension zu entwickeln, für Ropinirol um das vierfache höher als für Pramipexol 6,46 (CI: 1,47-28,28) für Ropinirol, 1,65 (CI: 0,88-3,08 für Pramipexol). Im Vergleich zu Placebo war das Risiko, Somnolenz zu entwickeln, jedoch 2,01 (CI: 2,17-3,16) für Pramipexol, und 5,73 (CI: 2,34-14,01 für Ropinirol). Das RR Halluzinationen zu entwickeln war für beide Dopaminagonisten gemeinsam 1,92 (CI: 1,08-3,43) im Vergleich zu L-Dopa. Im Vergleich zu Placebo zeigte Pramipexol ein signifikant höheres Risiko, Halluzinationen zu entwickeln, gegenüber Ropinirol (Pramipexol 5,2 (CI: 1,97-13,72), Ropinirol 2,75 (CI: 0,55-13,73)). Zusammenfassend zeigte die Behandlung mit Ropinirol ein höheres Risiko für die Entwicklung von Hypotension und Somnolenz im Vergleich zu Pramipexol, die Behandlung mit Pramipexol hingegen ein höheres Risiko, Halluzinationen zu entwickeln, als Ropinirol, verglichen mit Placebo. Die Autoren empfehlen weitere Studien in diese Richtung.

In einer Übersichtsarbeit zum Thema der Rolle der Dopaminagonisten in der Parkinsontherapie die Notwendigkeit, Dopaminagonisten nach den individuellen Bedürfnissen der Patienten einzusetzen¹¹³. Darin wird beschrieben, dass durch die Unterschiede in der Rezeptorbindung verschiedene Eigenschaften bei den Dopaminagonisten im Vordergrund stehen. So ist z. B. Cabergolin für seine lange Halbwertszeit bekannt, was ein Vorteil ist bei Patienten, bei denen eine häufige Dosierung problematisch ist, es zeigt jedoch am Häufigsten Halluzinationen als Nebenwirkung. Pramipexol hingegen stimuliert am meisten D3-Rezeptoren, was bei depressiven Parkinsonpatienten ein Vorteil sein kann. Die Studien werden in der Übersichtsarbeit erwähnt und interpretiert, aber nicht ausführlich beschrieben.

6.7.2 Lebensqualität

In einer randomisierten klinischen Vergleichsstudie⁷⁷ zwischen Pramipexol und L-Dopa wurden 301 Patienten hinsichtlich ihrer krankheitsbezogenen Lebensqualität über einen Zeitraum von vier Jahren alle drei Monate untersucht. In der Untersuchung wurden die EQ-5D und die „Parkinson's Disease Quality of Life Scale“ (PDQUALIF) verwendet. Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen steigerten sich linear und erreichten im Jahr drei sowie vier in der EQ-5D signifikante Unterschiede (Jahr 3 $p = 0,03$, Jahr 4 $p = 0,04$). Die Besserungen lagen in der Pramipexolgruppe höher, was die nicht-motorischen Lebensqualitätsaspekte betrifft, die Lebensqualität in den motorischen Aspekten lag in der L-Dopa-Gruppe höher.

In einer prospektiven Studie³⁷ wurden die mit Dopaminagonisten assoziierten Probleme wie Tages-schläfrigkeit, Schlafprobleme und die Lebensqualität in den zwei Gruppen ergote sowie nicht-ergote Agonisten untersucht. Als dritte Gruppe wurde eine Patientengruppe ohne Dopaminagonistentherapie beigezogen. 111 Patienten wurden zweimal untersucht, zu Beginn und nach einem Jahr. Es wurden standardisierte und validierte Tests eingesetzt, wie z. B. die UPDRS, die Hoehn und Yahr-Klassifikation, die CESD eine Kurzform des PDQ-39. Zu Beginn der Untersuchung wurde bei einem Drittel aller Patienten Schlafprobleme festgestellt, über alle drei Gruppen hinweg. Exzessive Tages-schläfrigkeit war in den beiden Gruppen mit Dopaminagonisten höher, als in der Gruppe ohne dieses Medikament (ergote Dopaminagonisten 11,9 %, nicht-ergote Dopaminagonisten 9,1 %, ohne Dopaminagonisten 4,5 %). Die QoL-Scores (Quality of Life Scores) waren in den Gruppen mit Dopaminagonistenbehandlung leicht erhöht. Verschiedene Dopaminagonisten zeigten keine Effekte auf die Messung der Lebensqualität. Die Autoren vermuten, dass die Sedierung möglicherweise ein Klasseneffekt der Dopaminagonisten ist.

6.8 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse

Die Überlegung, welche Therapiestrategie bei Parkinsonpatienten verfolgt werden sollte, hängt von mehreren Faktoren ab. Wie aus den Empfehlungen zahlreicher Experten hervorgeht, muss die Therapie dem individuellen Einzelfall angepasst werden. Sie hängt vor allem vom Alter des Patienten, vom Ausmaß der funktionellen Beeinträchtigung, von sozialen Faktoren (Familie, Beruf), vom Vorhandensein von Begleiterkrankungen und nicht zuletzt von finanziellen Überlegungen ab.

Eine wichtige Überlegung bei der Therapieplanung von neu diagnostizierten Parkinsonpatienten (de-novo Patienten) spielt ihr Alter zu Beginn der Erkrankung. Aus der Fachliteratur geht hervor, dass bei älteren de-novo Patienten zumeist mit L-Dopa therapiert wird, um die Symptome schnell in den Griff zu bekommen, wobei keine Rücksicht auf die negativen Langzeitwirkungen genommen wird. Bei jüngeren de-novo Patienten (zumeist unter 65 Jahren) liegt das Risiko für die Entwicklung von motorischen Fluktuationen und Dyskinesien wesentlich höher und daher wird versucht, Levodopa erst später einzusetzen. Es wird empfohlen, zunächst COMT-Hemmer und dann Dopaminagonisten als Monotherapie, später als Kombinationstherapie zu L-Dopa, einzusetzen.

Dopaminagonisten haben in der Behandlung des Parkinsonsyndroms seit Jahrzehnten einen festen Stellenwert zur Behandlung motorischer Komplikationen und Dyskinesien, die häufig als Spätfolgen der Behandlung mit L-Dopa auftreten. Die Behandlung der Parkinsonsymptomatik mit L-Dopa plus einem peripheren Decarboxylasehemmer, ist nach wie vor der Goldstandard. Es ist jedoch erwiesen, dass die Behandlung mit L-Dopa nach immer höheren Dosierungen schließlich nicht mehr ausreicht, und dass Spätkomplikationen wie Dyskinesien und motorische Fluktuationen („On-Off“-Phänomene) auftreten.

Die Dopaminagonisten zeigten in der Monotherapie zumeist bei de-novo Patienten eine schwächere Wirkung auf die Symptomatik im Vergleich zur Monotherapie mit L-Dopa. Die Nebeneffekte der Dopaminagonisten sind zumeist höher als die von L-Dopa, jedoch nicht statistisch signifikant. Die positiven Wirkungen der Dopaminagonisten liegen in ihrer Verzögerung der Spätfolgen der L-Dopa-Therapie. Bei initialer Gabe von Dopaminagonisten bei de-novo Patienten konnte die zusätzliche Gabe von L-Dopa später beginnen und in geringeren Dosen gesteigert werden. Dieser Vorteil ist besonders bei Patienten von Nutzen, die ein frühes Parkinsonsyndrom entwickeln, da bei ihnen die Gefahr gegeben ist, L-Dopa-Spätfolgen relativ früh und schwer zu erleiden. Deshalb wird in Therapieleitlinien eine frühe Monotherapie vor allem bei jüngeren neu diagnostizierten Patienten empfohlen. Dabei muss im Hinblick auf die Lebensqualität auch eine individuelle Anpassung des Medikaments aufgrund der Nebenwirkungen durchgeführt werden.

Auch in der zusätzlichen Anwendung zu L-Dopa konnten Dopaminagonisten in RCT signifikante Verbesserungen der Parkinsonsymptomatik gegenüber Placebo nachweisen. Unter zusätzlichen Gaben von Dopaminagonisten kann die L-Dopa-Dosierung lange Zeit gering gehalten und muss nur langsam gesteigert werden.

Im Hinblick auf die Behandlung von Motorfluktuationen bei fortgeschrittener Parkinsonerkrankung konnten einige Dopaminagonisten gute Effekte nachweisen. Hier ist vor allem Apomorphin zu nennen, das aufgrund seiner Anwendung als Injektion eine kurzfristige Lösung von „Off“-Zuständen aufzulösen vermag.

Es stellt sich die Frage nach der Finanzierung dieser Therapie. Die Dopaminagonisten sind die teuersten Antiparkinsonmedikamente, jedoch wird in Analysen die Kosten-Nutzen-Situation nicht so negativ beurteilt. Es kann sein, dass in gewissen Fällen – bei früh auftretendem Parkinsonsyndrom und bei jüngeren Patienten – eine so lange wie möglich fortgeführte Monotherapie mit Dopaminagonisten auch ein positives Kosten-Nutzen-Verhältnis aufweisen könnte, da die Patienten erst spät an den schweren Folgen der Spätkomplikationen leiden, wobei zumeist ein Pflegestadium erreicht wird. Werden die Gesamtkosten der Behandlung dagegen gestellt, sind die Kosten der frühen Monotherapie mit Dopaminagonisten Kosten-Nutzen angepasst.

Dazu stellt sich die Frage, ob die Monotherapie mit Dopaminagonisten - wie in den Studien zur Untersuchung des Krankheitsfortschritts mittels bildgebender Verfahren angeregt wurde - tatsächlich neuroprotektiv ist. Auch die Theorie, dass L-Dopa möglicherweise neurotoxisch wirkt wäre in dem Zusammenhang wichtig. Wenn diese Fragen ausreichend beantwortet sind, würde eine Kosten-Nutzen-Abschätzung einer frühen Therapie mit Dopaminagonisten möglicherweise neue Erkenntnisse bringen. Darüber sollten weitere Studien durchgeführt werden. Zur Diagnostizierung der Schwere von

Motorikomplicationen zeigen sich Aufzeichnungen über die täglichen „On-Off“-Zeiten als angezeigt, während am Beginn der Erkrankung und zur Einschätzung der motorischen Einbußen fortlaufend die UPDRS geeignet erscheint.

Die Häufigkeit peripherer dopaminerger Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel und Hypotension zeigte sich unter den klassischen Dopaminagonisten (darunter mehr bei den ergoten Dopaminagonisten) generell größer als bei Behandlung mit L-Dopa. Die Nebenwirkungen der Dopaminagonisten sind auf den ersten Blick häufig.

Als schwere Nebenwirkung sind in neuerer Zeit unter der Behandlung mit Pergolid vermehrt Valvulopathien aufgetreten. Diese zeigten sich aber auch in geringerem Maß bei Behandlung mit Cabergolin und Pramipexol. Es wird in der deutschen Leitlinie der DGN empfohlen, regelmäßige Kontrollen der Herzklappenfunktion durchzuführen.

Tatsächlich sind diese Nebenwirkungen nicht stärker als diejenigen aller Medikamente die auf die Transmittersysteme wirken. Es werden auch bei den Vergleichen der Dopaminagonisten mit L-Dopa keine signifikanten Unterschiede der Nebenwirkungsraten angegeben. Auch im Vergleich untereinander zeigen die Dopaminagonisten zumeist vergleichbare Nebenwirkungsraten.

6.9 Schlussfolgerung

Die Evidenz in der bewerteten Literatur zum Thema der Dopaminagonisten zur Behandlung des Parkinsonsyndroms weist auf eine gute Wirksamkeit der Medikamentengruppe bei gewissen Anwendungsgebieten hin.

Das Hauptanwendungsgebiet für Dopaminagonisten ist die Behandlung als Monotherapie von jüngeren neu diagnostizierten (de-novo) Parkinsonpatienten. Auf diese Weise lässt sich die zusätzliche Gabe von L-Dopa auf einen möglicherweise um viele Monate bis wenige Jahre späteren Zeitpunkt hinausschieben. Auch die Dosierung von L-Dopa kann dadurch über viele Jahre durch gleichzeitige Gabe von Dopaminagonisten geringer gehalten werden, wodurch die L-Dopa assoziierten Spät komplikationen später und nicht in demselben Maß auftreten.

Ein weiteres großes Anwendungsgebiet für Dopaminagonisten liegt in der zusätzlichen Gabe zu L-Dopa, bei älteren Patienten in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung, um eine Reduktion der Motorfluktuationen und der Dyskinesien zu bewirken. Durch die lange Halbwertszeit der meisten Dopaminagonisten und ihre direkte Wirkung auf die Dopaminrezeptoren werden gute Ausgleichsfunktionen auf motorische Fluktuationen und andere Bewegungsphänomene der Parkinsonerkrankung beschrieben.

Die Medikamentengruppe ist nicht so gut dafür geeignet, generell als Ersatz für L-Dopa eingesetzt zu werden. Dafür reicht ihre Effektivität auf die Hauptsymptomatik nicht aus. Für einen solchen Einsatz kann sie auch als zu teuer angesehen werden. Das gilt jedoch nicht für die speziellen Einsatzgebiete der Dopaminagonisten.

In Anlehnung an eine übliche Klassifikation von Therapien, die bei einem Kosten-Wirksamkeitsverhältnis von unter 20.000 USD pro QALY als kosteneffektiv betrachtet werden, wird die Behandlung der Parkinsonerkrankung mit Pramipexol als kosteneffektiv eingestuft. Auch andere pharmakoökonomischen Studien kommen zu diesem Ergebnis. Es wird gefolgert, dass es durch eine differenzierte Therapie der Parkinsonerkrankung zu einer Verschiebung zwischen Medikamenten- und „sonstigen“ Kosten kommt. Während die Medikamentenkosten deutlich ansteigen, wird eine Reduktion der nichtmedikamentösen Kosten erzielt, so dass die Gesamtkosten als unverändert erwartet werden können. Die größten Reduktionspotentiale werden bei der stationären Behandlung und bei der hinausgezögerten Pflegebedürftigkeit erwartet.

Im Hinblick auf die Lebensqualität müssen die individuellen Nebenwirkungen beachtet und gegebenenfalls eine Anpassung des Dopaminagonisten vorgenommen werden. Die Studienlage zum Wechsel von Dopaminagonisten (Switching) zeigt eine gute Sicherheit auf. Aus der Evidenz scheint hervorzugehen, dass die nicht-ergoten Dopaminagonisten weniger und keine schweren (neuropsychiatrischen) Nebeneffekte aufweisen, wie die im Durchschnitt älteren ergoten Dopaminagonisten.

7 Anhang

7.1 Literaturverzeichnis

7.1.1 Verwendete Literatur

1. Ahangar, AA, Sadraie, AR, Vaghefi, SBA, and Ramesani, MS, "Comparison between bromocriptine and selegiline in treatment of Parkinson," *Daru*, Vol. 13, No. 1, pp. 23-27; 2005.
2. Ahlskog JE: Parkinson's disease: medical and surgical treatment. *Neurologic clinics*; 3; 19; 579-605; 2001.
3. Ahlskog JE: Slowing Parkinson's disease progression: recent dopamine agonist trials. *Neurology*; 3; 60; 381-389; 2003a.
4. Ahlskog JE: Parkinson's disease: is the initial treatment established? *Current neurology and neuroscience reports*; 4; 3; 289-295; 2003b.
5. Albanese, A and Colosimo, C, "Dihydroergocriptine in Parkinson's disease: clinical efficacy and comparison with other dopamine agonists," *Acta neurologica Scandinavica*, Vol. 107, No. 5, pp. 349-355; 2003.
6. Albin RL, Frey KA: Initial agonist treatment of parkinsons disease: a critique. *Neurology*; 3; 60; 381-389; 2003.
7. Aminoff MJ: Parkinson's disease. *Neurologic clinics*; 1; 19; 119-128; 2001.
8. Auff, Baumhackl, Deecke, Doppelbauer, Jellinger, Klingler, Ott, Poewe W., Ransmayr, Riederer, Soukop, Scholz and Volc: Rolle Der Dopamin-Agonisten in der Behandlung der Parkinson-Krankheit - Konsensuspapier der Osterreichischen Parkinson Gesellschaft. *Neuropsychiatrie*; 1; 13; 1-8; 1999.
9. Baseman, DG, O'Suilleabhain, PE, Reimold, SC, Laskar, SR, Baseman, JG, and Dewey, RB, Jr., "Pergolide use in Parkinson disease is associated with cardiac valve regurgitation," *Neurology*, Vol. 63, No. 2, pp. 301-304; 2004.
10. Biglan KM and Holloway RG: A review of pramipexole and its clinical utility in Parkinson's disease. *Expert opinion on pharmacotherapy*; 2; 3; 197-210; 2002.
11. Bonuccelli, U, "Comparing dopamine agonists in Parkinson's disease," *Current opinion in neurology*, Vol. 16 Suppl 1, pp. S13-S19; 2003.
12. Bracco, F, Battaglia, A, Chouza, C, Dupont, E, Gershanik, O, Marti Masso, JF, and Montastruc, JL, "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*, Vol. 18, No. 11, pp. 733-746; 2004.
13. Brooks DJ, Abbott RJ, Lees, AJ, Martignoni E, Philcox DV, Rascol O, Roos RA and Sagar HJ: A placebo-controlled evaluation of ropinirole a novel D2 agonist as sole dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*; 2; 21; 101-107; 1998.
14. Bülau P, Holinka B Gehlen W: Medikamentöse Differentialtherapie des Idiopathischen Parkinson-Syndroms. *Neurologie und Rehabilitation*; 1; 7; 1-16; 2001.
15. Caraceni T and Musicco M: Levodopa or dopamine agonists or deprenyl as initial treatment for Parkinson's disease. A randomized multicenter study. *Parkinsonism and Related Disorders*; 2; 7; 107-114; 2001.
16. Castro-Caldas, A, Delwaide, P, Jost, W, Merello, M, Williams, A, Lamberti, P, Aguilar, M, Del, SS, and Cesaro, P, "The Parkinson-Control study: a 1-year randomized, double-blind trial comparing pramipexole (150 mg/day) with bromocriptine (25 mg/day) in early combination with levodopa in Parkinson's disease," *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, Vol. 21, No. 4, pp. 500-509; 2006.
17. Ceballos-Baumann A: Diagnostik und Therapie von Parkinson-Syndromen. So ist Ihr Patient gut versorgt. *MMW Fortschritte der Medizin*; 145 Suppl 2; 99-102; 2003.

18. Chen, JJ and Obering, C, "A review of intermittent subcutaneous apomorphine injections for the rescue management of motor fluctuations associated with advanced Parkinson's disease," *Clinical therapeutics*, Vol. 27, No. 11, pp. 1710-1724; 2005.
19. Clarke CE and Guttman M: Dopamine agonist monotherapy in Parkinson's disease. *Lancet*; 9347; 360; 1767-1769; 2002.
20. Cristina, S, Zangaglia, R, Mancini, F, Martignoni, E, Nappi, G, and Pacchetti, C, "High-dose ropinirole in advanced Parkinson's disease with severe dyskinesias," *Clinical neuropharmacology*, Vol. 26, No. 3, pp. 146-150; 2003.
21. Curran, MP and Perry, CM, "Cabergoline: a review of its use in the treatment of Parkinson's disease (Brief record)," *Drugs*, Vol. 64, No. 18, pp. 2125-2141; 2004.
22. Deleu D, Northway MG and Hanssens Y: An evidence-based review of dopamine receptor agonists in the treatment of Parkinson's disease. *Saudi Medical Journal*; 10; 23; 1165-1175; 2001.
23. Deleu, D, Hanssens, Y, and Northway, MG, "Subcutaneous apomorphine: an evidence-based review of its use in Parkinson's disease," *Drugs & aging*, Vol. 21, No. 11, pp. 687-709; 2004.
24. Di Rosa, AE, Epifanio, A, Antonini, A, Stocchi, F, Martino, G, Di, BL, Tetto, A, Basile, G, Imbesi, D, La, SP, Di, RG, and Morgante, L, "Continuous apomorphine infusion and neuropsychiatric disorders: a controlled study in patients with advanced Parkinson's disease," *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, Vol. 24, No. 3, pp. 174-175; 2003.
25. Dodel RC, Eggert KM, Singer MS, Eichhorn TE, Pogarell O and Oertel WH: Costs of drug treatment in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*; 2; 13; 249-254; 1998.
26. Dodel R, Walbert T and Siebert U: Entscheidungsanalysen in der Gesundheitsökonomie - Am Beispiel der Parkinson-Krankheit. *Aktuelle Neurologie; SUPPL.*; 30; S249-S259; 2003.
27. Etminan M, Samii A, Takkouche B and Rochon PA: Increased risk of somnolence with the new dopamine agonists in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience*; 11; 24; 863-868; 2001.
28. Etminan M, Gill S and Samii A: Comparison of the risk of adverse events with pramipexole and ropinirole in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience*; 6; 26; 439-444; 2003.
29. Evidente VG, Esteban RP, Domingo FM, Carbajal LO and Parazo MA: Piribedil as an adjunct to levodopa in advanced Parkinson's disease: the Asian experience. *Parkinsonism & related disorders*; 2; 10; 117-121; 2003.
30. Fabbrini G, Barbanti P, Aurilia C, Pauletti C and Meco G: Pramipexol in Parkinson's disease. A short-term study using the combined levodopa-dopamine agonist test. *Functional neurology*; 4; 17; 199-201; 2002.
31. Fischer PA: Morbus Parkinson heute: Lang bewährte und neue Arzneitherapien. *Pharmazeutische Zeitung*; 35; 143; 11-15; 1998.
32. Gasser TH: Diagnose und Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms. *Tagliche Praxis*; 1; 42; 119-128; 2001.
33. Goetz CG, Blasucci L and Stebbins GT: Switching dopamine agonists in advanced Parkinson's disease: is rapid titration preferable to slow? *Neurology*; 6; 52; 1227 - 1229; 1999.
34. Goetz, CG, Poewe, W, Rascol, O and Sampaio, C: "Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004," *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, Vol. 20, No. 5, pp. 523-539; 2005.

35. Grosset, K, Grosset, D, and Lees, A, "Trial of subtherapeutic pergolide in de novo Parkinson's disease," *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, Vol. 20, No. 3, pp. 363-366; 2005.
36. Gutknecht C: Parkinson-Therapie 2001 speziell Apomorphin beim idiopathischen Parkinsonsyndrom. Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis = Revue suisse de médecine Praxis; 23; 90; 1024-1034; 2001.
37. Happe S and Berger K: The association of dopamine agonists with daytime sleepiness sleep problems and quality of life in patients with Parkinson's disease--a prospective study. *Journal of neurology*; 12; 248; 1062-1067; 2001.
38. Hely MA, Morris JGL, Traficante R, Reid WGJ, O'Sullivan DJ and Williamson PM: The Sydney multicentre study of Parkinson's disease: Progression and mortality at 10 years. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*; 3; 67; 300-307; 1999.
39. Hoerger TJ, Bala MV, Rowland C, Greer M, Chrischilles EA and Holloway RG: Cost effectiveness of pramipexole in Parkinson's disease in the US. *PharmacoEconomics*; 5; 14; 541-557; 1998.
40. Holloway, RG, Shoulson, I, Fahn, S, Kieburtz, K, Lang, A, Marek, K, McDermott, M, Seibyl, J, Weiner, W, Musch, B, Kamp, C, Welsh, M, Shinaman, A, Pahwa, R, Barclay, L, Hubble, J, LeWitt, P, Miyasaki, J, Suchowersky, O, Stacy, M, Russell, DS, Ford, B, Hammerstad, J, Riley, D, Standaert, D, Wooten, F, Factor, S, Jankovic, J, Atassi, F, Kurlan, R, Panisset, M, Rajput, A, Rodnitzky, R, Shults, C, Petsinger, G, Waters, C, Pfeiffer, R, Biglan, K, Borchert, L, Montgomery, A, Sutherland, L, Weeks, C, DeAngelis, M, Sime, E, Wood, S, Pantella, C, Harrigan, M, Fussell, B, Dillon, S, Exander-Brown, B, Rainey, P, Tennis, M, Rost-Ruffner, E, Brown, D, Evans, S, Berry, D, Hall, J, Shirley, T, Dobson, J, Fontaine, D, Pfeiffer, B, Brocht, A, Bennett, S, Daigneault, S, Hodgeman, K, O'Connell, C, Ross, T, Richard, K and Watts, A, "Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial," *Archives of neurology*, Vol. 61, No. 7, pp. 1044-1053; 2004.
41. Horn, S and Stern, MB, "The comparative effects of medical therapies for Parkinson's disease," *Neurology*, Vol. 63, No. 7 Suppl 2, pp. S7-12; 2004.
42. Im, JH, Ha, JH, Cho, IS, and Lee, MC, "Ropinirole as an adjunct to levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a 16-week bromocriptine controlled study," *Journal of neurology*, Vol. 250, No. 1, pp. 90-96; 2003.
43. Inzelberg R, Carasso RL, Schechtman E and Nisipeanu P: A comparison of dopamine agonists and catechol-O-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*; 5; 23; 262-266; 2000.
44. Inzelberg R, Schechtman E and Nisipeanu P: Cabergoline pramipexole and ropinirole used as monotherapy in early Parkinson's disease: an evidence-based comparison. *Drugs & aging*; 11; 20; 847-855; 2003.
45. Ives, NJ, Stowe, RL, Clarke, CE, Gray, R, Wheatley, K and Shah, L, "Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease: A systematic review of randomised controlled trials," *Movement Disorders*, pp. S209; 2004a.
46. Ives, NJ, Stowe, RL, Clarke, CE, Shah, L, Hawker, RJ, Gray, R and Wheatley, K, "Meta-analysis of dopamine agonist trials in early Parkinson's disease," *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, Vol. 75, No. 5, pp. 803; 2004b.
47. Jaskolka J, Burkholder J, Bain A, Kish S, Meier D, am Rhein I and Guttman M: Long-term improvement of wearing off in Parkinson's disease (PD) with pramipexole. *Neurology*; 6 SUPPL. 2; 52; A408; 1999.
48. Jost WH: Costs in the treatment of parkinsonism. *Journal of Neurology Supplement*; 4; 247; 31-33; 2000.
49. Jost, WH, Angersbach, D and Rascol, O, "Clinical studies with ropinirole in Parkinson's disease and RLS," *Journal of neurology*, Vol. 253 Suppl 4, pp. iv16-iv21; 2006.

50. Katzenschlager, R, Hughes, A, Evans, A, Manson, AJ, Hoffman, M, Swinn, L, Watt, H, Bhatia, K, Quinn, N and Lees, AJ, "Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges," *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, Vol. 20, No. 2, pp. 151-157; 2005.
51. Keller S, Kessler T, Meuser T, Fogel W, Bremen D and Jost WH: Analyse der direkten Kosten in der Parkinson-Therapie. *Nervenarzt*; 12; 74; 1105-1109; 2003.
52. Kuzel MD: Ropinirole: a dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease. *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*; 3; 56; 217-224; 1999.
53. Koller W, Lees A, Doder M and Hely M: Randomized trial of tolcapone versus pergolide as add-on to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*; 5; 16; 858-866; 2001.
54. Kolls, BJ and Stacy, M, "Apomorphine: a rapid rescue agent for the management of motor fluctuations in advanced Parkinson disease," *Clinical neuropharmacology*, Vol. 29, No. 5, pp. 292-301; 2006.
55. 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*; 2; 53; 364-370; 1999.
56. König G, Pogarell O, Möller JC, Delf M and Oertel WH: Pramipexol a nonergot dopamine agonist is effective against rest tremor in intermediate to advanced Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*; 5; 22; 301-305; 1999.
57. Kwiecinski H, Fedorova N, Takats A, Ruzicka E, Jamrozik Z, Del Signore: A multicenter trial of piribedil as early adjunct treatment for Parkinson's disease: Piribedil international study group (PISG). *Neurology*; 7 Supplement 3; 58; A163; 2002.
58. Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, Swanson P, Waters CH, Fahn S, Hurtig H and Yahr M: A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. Ropinirole Study Group. *Neurology*; 4; 51; 1057-1062; 1998.
59. Lieberman A, Minagar A and Pinter MM: The efficacy of pramipexole in the treatment of Parkinson's disease. *Reviews in Contemporary Pharmacotherapy*; 1-2; 12; 59-86; 2001.
60. Linazasoro G: Conversion from dopamine agonists to pramipexole. An open-label trial in 227 patients with advanced Parkinson's disease. *Journal of neurology*; 3; 251; 335-339; 2004.
61. Lledo A, Quail D, van Laar Vreeling F and Barone P: An analysis of the efficacy and safety of pergolide monotherapy in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology*; 6 SUPPL. 2; 52; A408; 1999.
62. Lledo A: Dopamine agonists: The treatment for Parkinson's disease in the XXI century? *Parkinsonism and Related Disorders*; 1; 7; 51-58; 2000.
63. Ludin, HP, "Was gibt es Neues in der Parkinson-Therapie? Are there innovations in the treatment of Parkinson's disease?," *Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis = Revue suisse de médecine Praxis*, Vol. 93, No. 45, pp. 1865-1868; 2004.
64. Marek K, Jennings D and Seibyl J: Do dopamine agonists or levodopa modify Parkinson's disease progression? *European Journal of Neurology*; SUPPL.; 9; 15-22; 2002.
65. Marek, K, Jennings, D and Seibyl, J, "Dopamine agonists and Parkinson's disease progression: what can we learn from neuroimaging studies," *Annals of neurology*, Vol. 53 Suppl 3, pp. S160-S166; 2003.
66. Martin WRW and Wieler M: Treatment of Parkinson's disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences*; SUPPL.; 30; S27-S33; 2003.

67. Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S, Yamamoto M, Hasegawa K, Origasa H and Kowa H: Randomized double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*; 10; 18; 1149-1156; 2003.
68. Möller, JC, Oertel, WH, Köster, J, Pezzoli, G and Provinciali, L, "Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial," *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, Vol. 20, No. 5, pp. 602-610; 2005a.
69. Möller, JC and Oertel, WH, "Pramipexole in the treatment of Parkinson's disease: new developments," *Expert review of neurotherapeutics*, Vol. 5, No. 5, pp. 581-586; 2005b.
70. Montastruc JL, Desboeuf K, Lapeyre-Mestre M, Senard JM, Rascol O and Brefel-Courbon C: Long-term mortality results of the randomized controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*; 3; 16; 511-514; 2001.
71. Morgante, L, Basile, G, Epifanio, A, Spina, E, Antonini, A, Stocchi, F, Di, RE, Martino, G, Marconi, R, La, SP, Nicita-Mauro, V and Di Rosa, AE, "Continuous apomorphine infusion (CAI) and neuropsychiatric disorders in patients with advanced Parkinson's disease: a follow-up of two years," *Archives of gerontology and geriatrics. Supplement*, No. 9, pp. 291-296; 2004.
72. Murdoch, D, Cheer, SM and Wagstaff, AJ, "Management of Parkinson Disease: Defining the Role of Ropinirole," *Disease Management and Health Outcomes*, Vol. 12, No. 1, pp. 39-54; 2004.
73. Navan P, Findley LJ, Jeffs JA, Pearce RK and Bain PG: Double-blind single-dose cross-over study of the effects of pramipexole pergolide and placebo on rest tremor and UPDRS part III in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*; 2; 18; 176-180; 2003.
74. Navan, P, Findley, LJ, Undy, MB, Pearce, RK and Bain, PG, "A randomly assigned double-blind cross-over study examining the relative anti-parkinsonian tremor effects of pramipexole and pergolide," *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, Vol. 12, No. 1, pp. 1-8; 2005.
75. Noyes, K, Dick, AW and Holloway, RG, "Pramipexole v. levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a randomized clinical-economic trial," *Medical decision making: an international journal of the Society for Medical Decision Making*, Vol. 24, No. 5, pp. 472-485; 2004.
76. Noyes, K, Dick, AW and Holloway, RG, "Pramipexole and levodopa in early Parkinson's disease: dynamic changes in cost effectiveness," *Pharmacoeconomics*, Vol. 23, No. 12, pp. 1257-1270; 2005.
77. Noyes, K, Dick, AW and Holloway, RG, "Pramipexole versus levodopa in patients with early Parkinson's disease: effect on generic and disease-specific quality of life," *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, Vol. 9, No. 1, pp. 28-38; 2006.
78. Obering, CD, Chen, JJ and Swope, DM, "Update on apomorphine for the rapid treatment of hypomobility episodes in Parkinson's disease," *Pharmacotherapy*, Vol. 26, No. 6, pp. 840-852; 2006.
79. Odin, P, Oehlwein, C, Storch, A, Polzer, U, Werner, G, Renner, R, Shing, M, Ludolph, A and Schüler, P, "Efficacy and safety of high-dose cabergoline in Parkinson's disease," *Acta neurologica Scandinavica*, Vol. 113, No. 1, pp. 18-24; 2006.
80. Oertel WH, Schwarz J, Leenders KL, Hundemer HP, Lledo A and Wolters EC: Results of a 3 year randomized double-blind PET-controlled study of pergolide vs. L-dopa as monotherapy in early parkinson's disease (pelmopet-trial). *JNS; Suppl. 1*; 187; 2001.

81. Oertel, WH, Wolters, E, Sampaio, C, Gimenez-Roldan, S, Bergamasco, B, Dujardin, M, Grosset, DG, Arnold, G, Leenders, KL, Hundemer, HP, Lledó, A, Wood, A, Frewer, P and Schwarz, J, "Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study," *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, Vol. 21, No. 3, pp. 343-353; 2006.
82. Olanow CW and Koller WC: An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: Treatment guidelines. *Neurology*; 3; 50; S1-57 1998.
83. Olanow CW, Watts RL and Koller WC: An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): Treatment guidelines. *Neurology*; 11; 56; S1-S88; 2001.
84. Olanow CW: The role of dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology*; 4; 58; S33-S41; 2002.
85. Parkinson Study Group: Pramipexol vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA (Journal of the American Medical Association)*; 15; 284; 1931-1938; 2000.
86. Parkinson Study Group: A randomized controlled trial comparing pramipexole with levodopa in early Parkinson's disease: Design and methods of the CALM-PD study. *Clinical neuropharmacology*; 1; 23; 34-44; 2000.
87. Parkinson Study Group: "A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease," *Archives of neurology*, Vol. 60, No. 12, pp. 1721-1728; 2003.
88. Parkinson Study Group: "Pramipexole v. levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a randomized clinical-economic trial (Structured abstract)," *Medical Decision Making*, Vol. 24, pp. 472-485; 2004.
89. Phillips P: Several classes of new drugs emerging for Parkinson disease. *Journal of the American Medical Association*; 10; 282; 929 - 931; 1999.
90. Poewe W: Should treatment of Parkinson's disease be started with a dopamine agonist? *Neurology*; 2 Suppl 2; 51; S21-S24; 1998.
91. Pogarell O and Oertel WH: Neue Dopaminagonisten für die Therapie des Morbus Parkinson. *Aktuelle Neurologie*; 5; 25; 202-209; 1998.
92. Pogarell O, Gasser T, van Hilten, Spieker S, Pollentier S, Meier D and Oertel WH: Pramipexol in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised double blind placebo controlled multicentre study. *Journal of neurology neurosurgery and psychiatry*; 6; 72; 713-720; 2002.
93. Ramaker C and van Hilten: Bromocriptin versus Levodopa im Frühstadium des Morbus Parkinson. *Schweizerische Rundschau für Medizin/Praxis*; 23; 90; 1047-1048; 2001.
94. Rascol O: Dopamine agonists: what is the place of the newer compounds in the treatment of Parkinson's disease? *Journal of neural transmission. Supplementum*; 55; 33-45; 1999.
95. Ravina BM, Fagan SC, Hart RG, Hovinga CA, Murphy DD, Dawson TM and Marler JR: Neuroprotective agents for clinical trials in Parkinson's disease: A systematic assessment. *Neurology*; 8; 60; 1234-1240; 2003.
96. Reichmann H and Lachenmayer L: Der Non-Ergot-Agonist Ropinirol bei Morbus Parkinson. *Aktuelle Neurologie*; 7; 27; 318-324; 2000.
97. Reichmann H: Long-term treatment with dopamine agonists in idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology*; 247 Suppl 4; IV/17 - IV/19; 2000.
98. Reichmann, H, Brecht, MH, Köster, J, Kraus, PH and Lemke, MR, "Pramipexole in routine clinical practice: a prospective observational trial in Parkinson's disease," *CNS drugs*, Vol. 17, No. 13, pp. 965-973; 2003.
99. Rubenstein LM, DeLEo A, Chrischilles EA: Economic and Health-Related Quality of Life Considerations of New Therapies in Parkinson's Disease. *Pharmacoeconomics (19)* 7: 729-752; 2001.

100. Schapira, AH and Olanow, CW, "Rationale for the use of dopamine agonists as neuroprotective agents in Parkinson's disease," *Annals of neurology*, Vol. 53 Suppl 3, pp. S149-S157; 2003.
101. Schwarz, J, "Rationale for dopamine agonist use as monotherapy in Parkinson's disease," *Current opinion in neurology*, Vol. 16 Suppl 1, pp. S27-S33; 2003.
102. Sethi KD, O'Brien CF, Hammerstad JP, Adler CH, Davis TL, Taylor RL, Sanchez-Ramos J, Bertoni JM. and Hauser RA: Ropinirole for the treatment of early Parkinson disease: a 12-month experience. Ropinirole Study Group. *Archives of neurology*; 9; 55; 1211-1216; 1998.
103. Siderowf AD, Holloway RG and Stern MB: Cost-effectiveness analysis in Parkinson's disease: Determining the value of interventions. *Movement Disorders*; 3; 15; 439-445; 2000.
104. Sit SY: Dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease - Past present and future. *Current pharmaceutical design*; 6; 1211-1248; 2000.
105. Snow B: Objective measures for the progression of Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*; 3; 74; 287; 2003.
106. Stern MB: The early treatment of Parkinson's disease: Levodopa dopamine agonists or both. *Parkinsonism and Related Disorders*; 1; 7; 27-33; 2000.
107. Stocchi F, Berardelli A, Vacca L, Thomas A, De Pandis Modugno N, Valente M and Ruggieri S: Combination of two different dopamine agonists in the management of Parkinson's disease. *Neurological Sciences*; SUPPL.; 23; S115-S116; 2002.
108. Stocchi F, Vacca L, Berardelli A, Onofri M, Manfredi M and Ruggieri S: Dual dopamine agonist treatment in Parkinson's disease. *Journal of neurology*; 7; 250; 822-826; 2003.
109. Storch, A: Intermittierende subkutane Gábe von Apomorphin in der Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms. Intermittent subcutaneous apomorphine in advanced Parkinson's disease. *Psychopharmakotherapie*, Vol. 12, No. 1, pp. 17-22; 2005.
110. Suwantamee, J, Nidhinandana, S, Srisuwananukorn, S, Laptikultham, S, Pisarnpong, A, Chankrachang, S and Bundhukul, A, "Efficacy and safety of piribedil in early combination with L-dopa in the treatment of Parkinson's disease: a 6-month open study," *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*, Vol. 87, No. 11, pp.1293-1300; 2004.
111. Tan EK and Jankovic J: Choosing dopamine agonists in Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*; 5; 24; 247-253; 2001.
112. Tan EK and Jankovic J: Tan EK, Ratnagopal P, Han SY and Wong MC: Piribedil and bromocriptine in Parkinson's disease: a single-blind crossover study. *Acta neurologica Scandinavica*; 3; 107; 202-206; 2003.
113. Tan, EK, Dopamine agonists and their role in Parkinson's disease treatment," *Expert review of neurotherapeutics*, Vol. 3, No. 6, pp. 805-810; 2003b.
114. Tintner R, Jankovic J: Dopamine agonists in Parkinson's Disease. *Expert Opinion Investig Drugs*, 12 (11): 1803-1820; 2003.
115. Twelves D, Perkins KSM and Counsell C: Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Movement Disorders*; 1; 18; 19-31; 2003.
116. Van Hilten, Ramaker C, Van de and Finken MJJ.: Bromocriptin zur Therapie Levodopa-Induzierter motorischer Storungen Bei Morbus Parkinson. *Schweizerische Rundschau fur Medizin/Praxis*; 40; 88; 1622; 1999.
117. Wasielewski, S: Dopaminagonist Rotigotin: Erstes Parkinsonpflaster zugelassen. The dopamine agonist rotigotine: Approval of the first transdermal patch in the treatment of Parkinson's disease. *Deutsche Apotheker Zeitung*, Vol. 146, No. 12, pp. 30-32; 2006a.

118. Wasielewski, S: Parkinson-Erkrankung im Frühstadium: Transdermales Rotigotin zur Monotherapie zugelassen. Early stage Parkinson's disease: Approval of transdermal rotigotine for monotherapy. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, Vol. 29, No. 6, pp. 234-235; 2006b.
119. Wermuth L: A double-blind placebo-controlled randomized multi-center study of pramipexole in advanced Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*; 3; 5; 235-242; 1998.
120. Wong, KS, Lu, CS, Shan, DE, Yang, CC, Tsoi, TH and Mok, V, "Efficacy, safety, and tolerability of pramipexole in untreated and levodopa-treated patients with Parkinson's disease," *Journal of the neurological sciences*, Vol. 216, No. 1, pp. 81-87; 2003.
121. Wüllner, U: Rotigotin: Eine neue Option zur Behandlung der Parkinson-Krankheit. Transdermal rotigotine therapy in Parkinson's disease. *Psychopharmakotherapie*, Vol. 12, No. 6, pp. 219-222; 2005.
122. Yamamoto, M, Uesugi, T and Nakayama, T, "Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease: a case-control study," *Neurology*, Vol. 67, No. 7, pp. 1225-1229; 2006.
123. Ziegler M, Castro-Caldas A, Del Signore and Rascol O: Efficacy of piribedil as early combination to levodopa in patients with stable Parkinson's disease: a 6-month randomized placebo-controlled study. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*; 4; 18; 418-425; 2003.

7.1.2 Sonstige Literatur

124. Adams RD, Victor M, Ropper AH: "Principles of Neurology". (6. Aufl.). München: McGraw-Hill. S. 1067–1078; 1997.
125. AHCPR Publikation 92-0032, 100-107; 1992.
126. Albin RL, Frey KA: Initial agonist treatment of parkinson's disease – a critique. *Neurology* 60: 390-394, 2003.
127. Bergamasco B, Frattola L, Muratorio A, Piccoli F., Mailland F, Parnetti L: Alpha-dihydroergocryptine in the treatment of the novo parkinsonian patients: results of a multicentre, randomized, placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand* 101: 372-280; 2000.
128. Berlit P (Hrsg.): *Therapielexikon Neurologie*. Springer, Berlin; 2005.
129. Bianchine J, Poole K, Woltering F: Efficacy end dose response of the novel transdermally applied dopamine agonist rotigotine CDS in early Parkinson's disease. *Neurology* 58,(Suppl.3), A162-A163; 2002.
130. Brooks DJ, Torjanski N, Burn J: Ropinirole in the symptomatic treatment of Parkinson's disease. *J. Neural Transm, Suppl* 45 231-238; 1995.
131. Brunt ER., Brooks DJ., Korczyn AD., Montastruc JL., Stocchi F., on behalf of the 043 study group. A six month multicenter, doubleblind, bromocriptin-controlled study of the safety and efficacy of ropinirole in the treatment of patients with Parkinson's disease not optimally controlled by L-Dopa. *J Neural Transm* 109: 489-502; 2002.
132. Calne DB, Teychenne PF, Claveria LE, Eastman R, Greenacre JK, Petrie A: Bromocriptine in parkinsonism. *BMJ* 4; 442-444; 1974.
133. Chase TN, Oh JD, Konitsiotis S: Antiparkinsonian and antidyskinetic activity of drugs targeting central glutamatergic mechanism. *J Neurol* 247 (Suppl. 2); II36–II42; 2000.
134. Clarke CE: Medical management of Parkinson's disease: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72 (Suppl I): i22-i27; 1989.
135. Davey P, Rajan N, Lees M, Aristides M. Cost-effectiveness of pergolide compared to bromocriptine in the treatment of Parkinson's disease: a decision-analytic model. *Value in Health*; 4: 308-315; 2001.

136. Dewey RB Jr., Hutton JT, Le Witt PA, Factor SA: A randomized double blind, placebo controlled trial on subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian Off-state events. *Arch Neurol* 58: 1385-1392; 2001.
137. Dodel RC, Singer M, Kohne-Volland R, Selzer R, Scholz W, Rathay B, Oertel WH. Cost of illness in Parkinson disease. A retrospective 3-month analysis of direct costs *Nervenarzt*. Dec;68(12):978-984; 1997.
138. Dodel RC, Singer M, Kohne-Volland R, Szucs T, Rathay B, Scholz E, Oertel WH. The economic impact of Parkinson's disease. An estimation based on a 3-month prospective analysis. *Pharmacoeconomics*. Sep;14(3):299-312; 1998.
139. Dodel RC, Eggert KM, Singer MS, Eichhorn TE, Pogarell O, Oertel WH. Costs of drug treatment in Parkinson's disease *Mov Disord*. Mar;13(2):249-.254; 1998.
140. Giladi M, Tolosa E, Boothmann B et al.: Rotigotine transdermal system in patients with idiopathic Parkinson's disease: results of two placebo-controlled trials. Late braking Abstract presented at the World Parkinson Congress, Washington DC., February 2006.
141. Gomez AG, Jorge R, Garcia S, et al. Clinical and pharmacological differences in early-versus late-onset Parkinson's disease. *Mov Disord*; 12:277-284; 1997.
142. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ: Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic parkinsons disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 55: 181-184; 1992.
143. Hoehn MM: The natural history of Parkinson's disease in the pre-levodopa and post-levodopa eras. *Neurologic Clinics* 10:331-340; 1992.
144. Hoerger TJ, Bala MV, Rowland C et al. Cost effectiveness of pramipexole in Parkinson's disease in the US. *Pharmacoeconomics*; 14: 541-557; 1998.
145. Iskedjian M, Einarson TR. Cost analysis of ropinirole versus levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Pharmacoeconomics*; 21: 115-127; 2003.
146. Joo-Hyuk I, Jeong-Ho H, In-Sook C, Myoung CL: Ropinirol as an adjunct to levodopa in the treatment of Parkinson's disease. A 16-week bromocriptine-controlled study. *J Neurol* 250: 90-96, 2003.
147. Kartzinel R, Teychenne P, Gillespie MM, Perlow M, Glelen AC, Sadowsky DA, Caine DB: Bromocriptin and Levodopa (with or without carbidopa) in parkinsonism. *Lancet* II, 272-275; 1976.
148. Katzenschlager R, Costa D, Gacinovoc S, Lees AJ: (123-I)-Beta-CIT-SPECT in the early diagnosis of PD presenting as exercise induced dystonia. *Nerology* 59: 1974-1976, 2002.
149. Klawans HL, Paleologos N: Dystonia-Parkinson-Syndrom differential effects of Levodopa and dopamine agonists. *Clin Neuropharmacol* 9: 298-302; 1986.
150. Langtry HD, Clissold SP: Pergolide. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in parkinson's disease. *Drugs* 39, 491-506; 1990.
151. Lees AJ, Stern GM: Sustained bromocriptine therapy in previously untreated patients with parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 44; 1020-1023; 1981.
152. Lees AJ, Katzenschlager R, Head J, Ben-Shlomo Y, on behalf of the Parkinson's disease research group on the united Kingdom. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD. A randomized trial. *Neurology* 57: 1687-1694, 2001.
153. Le Witt PA, Nausieda PA, Chang F et al.: Rotigotine trandermal system as adjunctive therapie to levodopa in patients with advanced stage Parkinson's disease. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, multinational trial. Abstract, 18th World Congress of Neurology Meeting, Sydney Australia, 2005.
154. Liebermann AN, Gopinathan G, Neophytides A, Leibowitz M, Walker R, Hiesiger E: Bromocriptine and lisuride in Parkinson's Disease. *Ann Neurol*. 13, 44-47; 1983.
155. Lindgren P, Jonsson B, DuChane J: The cost-effectiveness of early cabergoline treatment compared to levodopa in Sweden. *Eur J Health Econ* 4 (1): 37-42; 2003.

156. Linna M, Taimela E, Apajasalo M, Martilla RJ. Probabilistic sensitivity analysis for evaluating cost-utility of entacapone for Parkinson's disease. *Expert Reviews in Pharmacoeconomics and Outcomes Research*; 2: 91-97; 2002.
157. Martignoni E, Pacchetti C, Sibilla L, Bruggi P, Pedevili M, Nappi G: Dihydroergocryptine in the treatment of Parkinson's disease: a six month double blind clinic trial. *Clin Neuropharmacol* 14: 78-83; 1991.
158. Merello M, Pikielny R, Cammarota A, Leiguarda R: Comparison of subcutaneous apomorphine versus dispersible madopar latency and effect duration in Parkinson's disease patients: a double-blind, single dose study. *Clin Neuropharmacol* 20: 165-167; 1997.
159. Nilson D, Nyholm D, Aquilonius SM: Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease – long-term experience. *Acta Neurol Scand* 104: 343-348; 2001.
160. Nuijten MJC, Iperen P van, Palmer CS et al. Cost-effectiveness analysis of entacapone in Parkinson's disease: a Markov process analysis. *Value in Health*; 4: 316-328; 2001.
161. Olanow CW: Magnetic resonance imaging in parkinsonism. *Neurol Clin North Am* 10: 405-420; 1992.
162. Olanow CW, Fahn S, Muentner M, Klawans H, Hurtig H, Stern M, Shoulson I, Kurlan R, Grimes JD, Jankowitsch J et al.: A multicenter doubleblind placebocontrolled trial of pergolide as an adjunct to Sinemet in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 9: 40-47; 1994.
163. Pahwa R, Factor SA, Elmer: Ropinirol 24-Std. Prolonged release reduced awake time spent-"off" in patients with Parkinson's disease. Not optimally controlled with l-dopa. Poster presentation (P05.135) at the 58th Annual Meeting of the American Academie of Nerology, San Diego CA, USA April 1-8: 2006.
164. Palmer CS, Nuijten MJC, Schmier JK et al. Cost effectiveness of treatment of Parkinson's disease with entacapone in the United States. *Pharmacoeconomics*; 20: 617-628; 2002.
165. Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom: Comparison of therapeutic effects of levodopa, levodopa and selegiline, and bromocriptine in patients with early, mild parkinson's disease. Three-Year interim Report. *BMJ* 307, 469-472; 1993.
166. Poewe W, Giladi N, Boothmann B et al.: Rotigotine transdermal system in patients with advance stage Parkinson's disease as adjunctive therapy to levodopa: results of a placebo- and pramipexole-controlled trial. Late Braking Abstract presented at the World Parkinson Congress, Washington DC., February 2006.
167. Rascol A, Guiraud B, Montrastuc JL, David J, Clanet M: Long term treatment of Parkinson's disease with bromocriptine. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 42; 143-150; 1979.
168. Rascol O, Brooks DJ, Brunt ER, Korczyn AD, Poewe W, Stocchi F: Ropinirole in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month- interim Report of a 5-year levodopa controlled study. 056 Study Group. *Move. Disord.*13: 39-45; 1998.
169. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE: A five Year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were trated with ropinirol or levodopa. *N. Engl. J. Med.* 342:1484-1491; 2000.
170. Rinne UK: Lisuride a dopamine agonist in the treatment of early parkinson's disease. *Neurology* 39; 336-339; 1979.
171. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, Montrastuc JL, Marsden CD, Dubini A, Orlando N, Grimaldi R: Cabergoline in the treatment of early Parkinson's disease: results of the first year of treatment in a doubleblind compairson of cabergoline and levodopa. The PKDS009 Collaborative Study Group. *Neurology* 48, 363-368; 1999.
172. Rinne UK, Bracco F, Chouza C et al.: Early treatment of Parkinson's disease with Cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind Levodopa controlled trial. The PKDS009 study Group. *Drugs* 55 (Suppl1) 23-30; 1998.

173. Rinne UK. Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's Disease. Round Table Series No. 71, 2000.
174. Robbins John Associates: The average per patients costs of Parkinson's Disease. New York, 1998.
175. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R, et al. Young-onset Parkinson's disease revisited – clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord*; 13:885-894, 1998.
176. Shimbo T, Hira K, Takemura M, Fukui T. Cost-effectiveness analysis of dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease in Japan. *Pharmacoeconomics*; 19: 875-886; 2001.
177. Smala AM, Spottke EA, Machat O et al.: Cabergoline versus levodopa monotherapy; a decision analysis. *Mov. Disord* Aug; 18 (8) 898-905; 2003.
178. Steiger HO: Kongressbericht: Konsensus zur medikamentösen Therapie des Morbus Parkinson. *Therapiewoche*, S 266; 15.7.1999.
179. Stibe CM, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM: Subcutaneous Apomorphine in Parkinsonian on-off oscillations. *Lancet* 1: 403-406; 1988.
180. Tomaszewski KJ, Holloway RG.: Deep brain stimulation in the treatment of Parkinson's disease. A cost-effectiveness analysis. *Neurology*; 57: 663-671; 2001.
181. UK Bromocriptine Research Group: Bromocriptine in Parkinson's disease: a doubleblind Study comparing "low-slow" and "high-fast" introductory dosage regimes in the novo patients. *J. Neurol Neurosurg. Psychiatry* 52; 77-82; 1989.
182. Vaamonde J, Luquin MR, Obeso JA: Subcutaneous lisuride infusion in Parkinson's disease. Response to chronic administration in 34 patients. *Brain* 114; 601-617; 1991.
183. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B et al.: Treatment of Parkinson's disease with Pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 369: 1179-1183, 2004.
184. Whone A, Remy P, Davis MR et al.: The REAL-PET study: slower progression in early Parkinson's disease treated with ropinirol compared with L-dopa. *Neurology* 58 (Suppl. 3) A82-A83; 2002.
185. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ et al.: Slower progression of Parkinson's disease with ropinirol versus levodopa: the REAL-PET Study. *Ann Neurol* 54: 93-101; 2003.
186. Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, Lee JK, Patrie J: Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. Apr;75(4):637-639; 2004.

7.1.3 Ausgeschlossene Literatur

187. Anonymous: Morbus Parkinson: Rotigotin-Pflaster reduziert die Symptome. Reduction of symptoms with rotigotine patches in Parkinson's disease. *Deutsche Apotheker Zeitung*, Vol. 144, No. 28, pp. 33-34; 2004.
188. Anonymous: Conversion from dopamine agonists to pramipexole - An open-label trial in 227 patients with advanced Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 2004.
189. Anonymous: Pramipexole and levodopa in early Parkinson's disease: dynamic changes in cost-effectiveness (Structured abstract). *Pharmacoeconomics*, Vol. 23, No. 12, pp. 1257-1270; 2005.
190. Anonymous: Dopamine agonists and reinforcement learning in Parkinsonism. *Neuroscientist*, Vol. 11, No. 4, pp. 269; 2005.
191. Anonymous: Erratum: Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A 4-year randomized controlled trial (*Archives of Neurology* (July 2004) 61 (1044-1053)). *Archives of neurology*, Vol. 62, No. 3, pp. 430; 2005.
192. Adler CH, O'Brien C, Hauser RA, Lew MF, Marek KL, Dorflinger E, Pedder S, Deptula D, Yoo K and Singer C: Randomized placebo-controlled study of tolcapone in patients with fluctuating Parkinson's disease treated with levodopa-carbidopa. *Arch Neurol*; No. 8; 55; 1089-1095; 1998.

193. Ahlskog JE: Slowing Parkinson's disease progression: recent dopamine agonist trials. *Neurology*; 3; 60; 381-389; 2003c.
194. Albanese A, Bonuccelli U, Brefel C, Chaudhuri KR, Colosimo C, Eichhorn T, Melamed E, Pollak P, van Laar and Zappia M: Consensus statement on the role of acute dopaminergic challenge in Parkinson's disease. *Movement Disorders*; 2; 16; 197-201; 2001.
195. Arnold, G, Gasser, T, Storch, A, Lipp, A, Kupsch, A, Hundemer, HP and Schwarz, J: High doses of pergolide improve clinical global impression in advanced Parkinson's disease:- a preliminary open label study. *Archives of gerontology and geriatrics*, Vol. 41, No. 3, pp. 239-253; 2005.
196. Babic, T, Boothmann, B, Polivka, J, Rektor, I, Boroojerdi, B, Häck, HJ and Randerath, O: Rotigotine transdermal patch enables rapid titration to effective doses in advanced-stage idiopathic Parkinson disease: subanalysis of a parallel group, open-label, dose-escalation study. *Clinical neuropharmacology*, Vol. 29, No. 4, pp. 238-242; 2006.
197. Barone P and Bressman SB: Pramipexol without Levodopa as early treatment for Parkinson's Disease: Long-term follow-up of 717 patients. *Neurology*; 8 Supplement 3; 56; A343-? 2001.
198. Barone, P, Scarzella, L, Marconi, R, Antonini, A, Morgante, L, Bracco, F, Zappia, M and Musch, B: Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *Journal of neurology*, Vol. 253, No. 5, pp. 601-607; 2006.
199. Berchou RC: Maximizing the benefit of pharmacotherapy in Parkinson's disease. *Pharmacotherapy (USA)*; 1 Suppl; 20; 33S-42S 43S; 2000.
200. Biglan KM and Holloway RG: A review of pramipexole and its clinical utility in Parkinson's disease. *Expert opinion on pharmacotherapy*; 2; 3; 197-210; 2002.
201. Blindeauer, K: A Controlled Trial of Rotigotine Monotherapy in Early Parkinson's Disease. *Archives of neurology*, Vol. 60, No. 12, pp. 1721-1728; 2003.
202. Boroojerdi, B, LeWitt, PA, Nausieda, PA, Chang, F, Fazzini, E, Truong, DD and Carpenter, M: Rotigotine Transdermal System as adjunctive therapy to levodopa in patients with advanced-stage Parkinson's disease; Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, multinational trial," *Journal of the neurological sciences*, Vol. 238, No. Suppl. 1, pp. S 353; 2005.
203. Bracco F and Delibori D: Dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease. 5th Congress of the European Society for Clinical Neuropharmacology; 201-207; 2000.
204. Bracco F: Dopamine agonists in early Parkinson's disease: the role of cabergoline. *Functional neurology*; 15; 2; 111-?; 2000.
205. Brooks DJ, Forsyth D, Playfer JR and Williams AC: The role of entacapone in the management of Parkinson's disease. *Hospital medicine*; 4; 61; 267-271; 2000.
206. Brooks DJ: Dopamine agonists: Their role in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*; 6; 68; 685-689; 2000.
207. Brooks DJ, Sagar H and The UK-Irish Entacapone Study Group: Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: A randomised placebo controlled double blind six month study. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*; 8; 74; 1071-1079; 2003.
208. Brownell AL, Jenkins BG and Isacson O: Dopamine imaging markers and predictive mathematical models for progressive degeneration in Parkinson's disease. *Biomedicine and Pharmacotherapy*; 3; 53; 131-140; 1999.
209. Brusa, L, Tiraboschi, P, Koch, G, Peppe, A, Pierantozzi, M, Ruggieri, S and Stanzione, P: Pergolide effect on cognitive functions in early-mild Parkinson's disease. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria)*; 1996, Vol. 112, No. 2, pp. 231-237; 2005.
210. Calne DB: Differentiation of dopamine agonists and their role in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission Supplement*; 56; -; 185-192; 1999.

211. Camicioli R, Grossmann SJ, Spencer PS, Hudnell K and Kent Anger: Discriminating mild parkinsonism: Methods for epidemiological research. *Movement Disorders*; 1; 16; 33-40; 2001.
212. Cantor CR and Stern MB: Dopamine agonists and sleep in Parkinson's disease. *Neurology*; 4; 58; S71-S78; 1926.
213. Ceballos-Baumann, A: Apomorphintherapie bei idiopathischem Parkinson-Syndrom: Patientenprofil, Domperidoneinsatz, Pen versus Pumpe, Apomorphin und andere Therapien, praktische Anwendung. Apomorphine in Parkinson's disease patient selection, domperidone use, pen versus pump, apomorphin versus other modalities, practical guidelines. *Aktuelle Neurologie*, Vol. 32, No. SUPPL., pp. S66-S74; 2005.
214. Centre for Reviews and Dissemination: Systematic review of acute levodopa and apomorphine challenge tests in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*, No. 2006 Issue 4, pp. DA20002127; 2003.
215. Centre for Reviews and Dissemination: Comparison of the risk of adverse events with pramipexole and ropinirole in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*, No. 2006 Issue 4, pp. DA20031095; 2005.
216. Centre for Reviews and Dissemination: A review of intermittent subcutaneous apomorphine injections for the rescue management of motor fluctuations associated with advanced Parkinson's disease (Provisional record). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*, No. 2006 Issue 4, pp. DA20060532; 2006.
217. Cesaro, P, Aguilar, M, Merello, M, Del, SS, Bodjarian, N and Pillon, L: Cognitive status of 179 parkinsonian patients at baseline in the international, double-blind, control-PD study: Piribedil vs. bromocriptine in early combination with L-dopa. *European Journal of Neurology*, Vol. 10, No. Supplement 1, pp. 168; 2003.
218. Clarke CE: Medical management of Parkinson's disease. *Journal of neurology neurosurgery and psychiatry*; 72 Suppl 1; I22-I27; 2002.
219. Clarke CE: Dopamine agonist monotherapy in early Parkinson's disease. *Hospital medicine*; 1; 64; 8-11; 2003.
220. Coleman, PS: Parkinson's disease: A review of treatment guidelines," *Michigan Pharmacist (USA)*, Vol. 42, No. 3, pp. 28-34; 2004.
221. Comella, CL, Janko, KA and Morrissey, M: Effects of nocturnal pergolide on sleep in levodopa-treated Parkinson disease patients: A randomized, placebo-controlled trial," *Neurology*, Vol. 62, No. 7, Suppl. 5, pp. A346-A347; 2004.
222. Comella, CL, Morrissey, M and Janko, K: Nocturnal activity with nighttime pergolide in Parkinson disease: a controlled study using actigraphy. *Neurology*, Vol. 64, No. 8, pp. 1450-1451; 2005.
223. Counsell C: Effect of adding selegiline to levodopa in early mild Parkinson's disease. Formal systematic review of data on patients in all relevant trials is required. *BMJ: British medical journal/British Medical Association*; 7172; 317; 1586; 1998.
224. Coyle D, Barbeau M, Guttman M and Baladi JF: The economic evaluation of pharmacotherapies for Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*; 5; 9; 301-307; 2003.
225. Cristina S, Zangaglia R, Mancini F, Martignoni E, Nappi G and Pacchetti C: High-dose ropinirole in advanced Parkinson's disease with severe dyskinesias. *Clinical neuropharmacology*; 3; 26; 146-150; 2003.
226. Crosby N, Deane KH and Clarke CE: Amantadine in Parkinson's disease. *The Cochrane database of systematic reviews (electronic resource)*; 1; CD003468 – 2003.
227. Danisi F: Parkinson's disease. Therapeutic strategies to improve patient function and quality of life. *Geriatrics*; 3; 57; 46-50; 2002.

228. Del, DP, Gambaccini, G, Caneparo, D, Berti, C, Bernardini, S and Bonuccelli, U: Bedtime cabergoline in Parkinson's disease patients with excessive daytime sleepiness induced by dopamine agonists. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, Vol. 24, No. 3, pp. 170-171; 2003.
229. Djaldetti R and Melamed E: New therapies for Parkinson's disease. *Journal of neurology*; 5; 248; 357-362; 2001.
230. Dooley M and Markham A: Pramipexol. A review of its use in the management of early and advanced Parkinson's disease. *Drugs & aging*; 6; 12; 495-514; 1998.
231. Dressler, D: Apomorphin bei der Behandlung des Morbus Parkinson", "Apomorphine in the treatment of Parkinson's Disease. *Der Nervenarzt*, Vol. 76, No. 6, pp. 681-689; 2005.
232. Driver-Dunckley E, Samanta J and Stacy M: Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology*; 3; 61; 422-423; 1912.
233. Durif F, Devaux I, Pere JJ, Delumeau JC and Bourdeix I: Efficacy and tolerability of entacapone as adjunctive therapy to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose deterioration in daily medical practice: an open multicenter study. *European neurology*; 2; 45; 111-118; 2001.
234. Ebersbach G. Stock M. Muller J. Wenning G. Wissel J. and Poewe W.: Worsening of motor performance in patients with Parkinson's disease following transdermal nicotine administration. *Movement Disorders*; 6; 14; 1011 - 1013; 1999
235. Ebnöther E.: Neue Aspekte der Parkinson-Therapie und des Restless-Legs-Syndroms. *Therapiewoche*; 7; 18; 302 - 305; 2002
236. Edwards C: The Management Of Parkinson's Disease. *Pharmacy In Practice*; 8; 11; 246-249; 2001.
237. Eichhorn TE: Möglichkeiten Der Therapie. Die Verschiedenen Wirkstoffe In Der Behandlung Des M. Parkinson. *Arztliche Praxis Neurologie Psychiatrie*; 3; -, 28-30; 2000.
238. Eichhorn T. E. and Oertel W. H.: Macrogol 3350/electrolyte improves constipation in parkinson's disease and multiple system atrophy. *Movement Disorders*; 6; 16; 1176 - 1177; 2001
239. Einwächter H. M.: Therapieumstellung auf Lisurid erfolgversprechend. Müdigkeit Unter Dopaminagonistenbehandlung. *Nervenheilkunde*; 4; 19; 92 - 93; 2000
240. Ekesbo A. Rydin E. Torstenson R. Sydow O. Långström B. and Tedroff J.: Dopamine autoreceptor function is lost in advanced Parkinson's disease. *Neurology*; 1; 52; 120 - 125; 1999
241. Elsinger CL, Rao SM, Zimelman JL, Reynolds NC, Blindauer KA and Hoffmann RG: Neural basis for impaired time reproduction in Parkinson's disease: An fMRI study. *Journal of the International Neuropsychological Society*; 7; 9; 1088-1098; 2003.
242. Elsworth JD, Taylor JR, Sladek Jr JR, Collier TJ, Redmond DE Jr. and Roth RH: Striatal dopaminergic correlates of stable parkinsonism and degree of recovery in old-world primates one year after MPTP treatment. *Neuroscience*; 2; 95; 399-408; 1999.
243. Engelborghs S, Marescau B and De Deyn: Amino acids and biogenic amines in cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease. *Neurochemical Research*; 8; 28; 1145-1150; 2001.
244. Engfer A, Glass J and Goetzelmann R: Lisuride in the treatment of Parkinson's disease (PD): results of an observational study with 684 patients in Germany. *J Neural Transm*; No. 2; 108; XVI - ? 2001.
245. Erdal KJ: Depression and anxiety in persons with Parkinson's disease with and without "On-Off" phenomena. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*; 4; 8; 293 - 299; 2001.
246. Ertekin C, Tarlaci S, Aydogdu I, Kiylioglu N, Yuceyar N, Turman AB, Secil Y and Esmeli F: Electrophysiological evaluation of pharyngeal phase of swallowing in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*; 5; 17; 942-949; 2002.

247. Eslamboli A, Baker HF, Ridley RM and Annett LE: Sensorimotor deficits in a unilateral intrastratial 6-OHDA partial lesion model of Parkinson's disease in marmoset monkeys. *Experimental neurology*; 2; 183; 418-429; 2003.
248. Etminan, M, Gill, S and Samii, A: Comparison of the risk of adverse events with pramipexole and ropinirole in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience*, Vol. 26, No. 6, pp. 439-444; 2003.
249. Eun Hwa Jung Mi Yang Soo and Hyun Taek: Levodopa response after unilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *Journal of Korean Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics*; 1; 9; 66-80; 2001.
250. Evidente VGH, Adler CH, Caviness JN and Gwinn-Hardy K: A pilot study on the motor effects of rimantadine in Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*; 1; 22; 30-32; 1999.
251. Evidente, VG, Esteban, RP, Domingo, FM, Carbajal, LO and Parazo MA: Piribedil as an adjunct to levodopa in advanced Parkinson's disease: the Asian experience." *Parkinsonism & related disorders*, Vol. 10, No. 2, pp. 117-121; 2003.
252. Fabbrini G, Barbanti P, Rum A, Meco G and Lenzi GL: Short-term study on the efficacy of pergolide and ropinirole in Parkinson's disease: combined acute levodopa and dopamine-agonist test. *J Neural Transm*; No. 3-4; 106; XXVI-XXVII; 1999.
253. Fabbrini G, Barbanti P, Rum A, Meco G and Lenzi GL: Short-term study on the efficacy of pergolide and ropinirole in Parkinson's disease. *J Neural Transm*; No. 5; 107; XXXIV-?; 2000.
254. Fabbrini G, Barbanti P, Aurilia C, Vanacore N, Pauletti C and Meco G.: Excessive daytime sleepiness in de novo and treated Parkinson's disease. *Movement Disorders*; 5; 17; 1026-1030; 2002.
255. Fabbrini G, Barbanti P, Aurilia C, Pauletti C, Lenzi GL and Meco G: Donepezil in the treatment of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *Neurological Sciences*; 1; 23; 41-43; 2002.
256. Fabbrini G, Barbanti P, Aurilia C, Pauletti C, Vanacore N and Meco G: Excessive daytime somnolence in Parkinson's disease. Follow-up after 1 year of treatment. *Neurological Sciences*; 3; 24; 178-179; 2003.
257. Facchinetti F, Terrazzino S, D'Arrigo A, Rinaldi L and Leon A: Neurotrophic factors in the therapy of Parkinson's disease. *Functional neurology*; 1; 16; 45-56; 2001.
258. Factor SA, Molho ES, Feustel PJ, Brown DL and Evans SM: Long-term comparative experience with tolcapone and entacapone in advanced Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*; 5; 24; 295-299; 2001.
259. Factor, SA: Literature review: intermittent subcutaneous apomorphine therapy in Parkinson's disease. *Neurology*, Vol. 62, No. 6 Suppl 4, pp. S12-S17; 2004.
260. Fahn S: Parkinson disease the effect of levodopa and the ELLDOPA trial. Earlier vs Later L-DOPA. *Archives of neurology*; 5; 56; 529-535; 1999.
261. Fahn S: Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*; -, 991; 1-14; 2003.
262. Foley, P, Gerlach, M, Double, KL and Riederer, P: Dopamine receptor agonists in the therapy of Parkinson's disease. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria)* : 1996), Vol. 111, No. 10-11, pp. 1375-1446; 2004.
263. Gensthaler BM: Dopaminagonisten in der Therapie bei M. Parkinson. *Pharmazeutische Zeitung*; 1-2; 143; 45-?; 2000.
264. Gerschlager, W: Therapie des frühen Morbus Parkinson. *Therapy of early Parkinson's disease. Journal fur Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, Vol. 5, No. 2, pp. 21-24; 2004.

265. Guekht AB, Gusev EI, Chickina ES, Serkin GV and Belousov YB: Cost-effectiveness analysis (CEA) of Pramipexol (P) in patients with Parkinson's disease (PD) treated and non-treated with levodopa. *Movement Disorders*; S5; 17; S43-S43; 2002.
266. Gulwadi AG, Korpinen CD, Mailman RB, Nichols DE, Sit SY and Taber MT: Dinapsoline: characterization of a D1 dopamine receptor agonist in a rat model of Parkinson's disease. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*; 2; 296; 338-344; 2001.
267. Happe S and Berger K: The association of dopamine agonists with daytime sleepiness sleep problems and quality of life in patients with Parkinson's disease--a prospective study. *Journal of neurology*; 12; 248; 1062-1067; 2001.
268. Heikkinen H, Nutt JG, LeWitt PA, Koller WC and Gordin A: The effects of different repeated doses of entacapone on the pharmacokinetics of L-Dopa and on the clinical response to L-Dopa in Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*; 3; 24; 150-157; 2001.
269. Heinonen EH and Myllylä V: Safety of selegiline (deprenyl) in the treatment of Parkinson's disease. *Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience*; 1; 19; 11-22; 1998.
270. Henchcliffe C and Waters C: Entacapone in the management of Parkinson's disease. *Expert opinion on pharmacotherapy*; 7; 3; 957-963; 2002.
271. Holloway R, Shoulson I, Kieburtz K, McDermott M, Tariot P, Kamp C, Day D, Shinaman A, Fahn S, Lang A, Marek K, Seibyl J, Weiner W, Welsh M, Pahwa R, Coe S, Barclay L, Sutherland L, Hildebrand K, Hubble J, Weeks C, LeWitt P, Miyasaki J, Duff J, Sime E, Suchowersky O, Stacy M, Kurth M, Brewer M, Harrigan M, Russell DS, Fussell B, Ford B, Dillon S, Hammerstad J, Stone C, Riley D, Rainey P, Standaert D, Tennis M, Wooten F, Rost-Ruffner E, Factor S, Brown D, Jankovic J, Atassi F, Kurlan R, Gardiner I, Panisset M, Amyot D, Hall J, Rajput A, Shirley T, Rodnitzky R, Dobson J, Shults C, Fontaine D, Waters C, Welsh M, Schuman S, Pfeiffer R, Rast S, Pfeiffer B, Brocht A, Casaceli C, Daigneault S, Hodgeman K, Honsinger K, O'Connell C and Watts A: Pramipexol vs Levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*; 15; 284; 1931-1938; 1918.
272. Holloway R, Shoulson I, Fahn S, Kieburtz K, Lang A, Marek K, McDermott M, Seibyl J, Weiner W, Welsh M, Kamp C, Day D, Pahwa R, Smith D, McGuire D, Barclay L, Sutherland L, Hildebrand K, Hubble J, Weeks C, LeWitt P, Mistura K, Bloomfield W, Miyasaki J, Duff J, Sime E, Suchowersky O, Argatoff P, Andreas Y, Kurth M, Brewer M, Russell D, Fussell B, Ford B, Dillon S, Hammerstad J, Stone C, Riley D, Rainey P, Standaert D, Tennis M, Wooten F, Rost-Ruffner E, Factor S, Brown D, Jankovic J, Beach J, Kurlan R, Gardiner I, Panisset M, Amyot D, Hall J, Rajput A, Wilson W, McCullan L, Brown K, Clark R, Rodnitzky R, Dobson J, Shults C, Fontaine D, Waters C, Pfeiffer R, Rast S, Bujak G, Casaceli C, Freimuth A, Hodgeman K, Honsinger K, Watts A, Hall WJ, Leventhal CM, Reich S, Tariot P, Balgoyen D, Corak D, Corrigan M, Driver M, Fraser TJ, Lai PY, Gomez-Mancilla B, Munting J, Peters G, Rowland C, Sullivan H, Trasky R, Wright G, Berber E, Morris J, Mills D, Hallak L and Rines S: A randomized controlled trial comparing pramipexole with levodopa in early Parkinson's disease: Design and methods of the CALM-PD study. *Clinical neuropharmacology*; 1; 23; 34-44; 2000.
273. Holloway RG: Pramipexol versus levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A four-year randomized controlled trial. *Neurology*; 7 Supplement 3; 58; A81-A82; 2002.
274. Holm KJ and Spencer CM: Entacapone. A review of its use in Parkinson's disease. *Drugs*; 1; 58; 159-177; 1999.
275. Hosey, LA, Thompson, JLW, Verhagen, ML, Van Den, MP and Braun, AR: "Temporal dynamics of cortical and subcortical responses to apomorphine in Parkinson disease: An H(sub(2))(sup(15))O PET study," *Clinical neuropharmacology*, Vol. 28, No. 1, pp. 18-27; 2005.

276. Inzelberg R, Nisipeanu P, Schechtman E, Blumen SC and Carasso RL: A comparison of the efficacy and tolerability of cabergoline pergolide pramipexole ropinirole and tolcapone in Parkinson's disease. *Annals of neurology*; N3; 46; 492-492; 1999.
277. Inzelberg R, Carasso RL, Schechtman E and Nisipeanu P: A comparison of dopamine agonists and catechol-O-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*; 5; 23; 262-266; 2000.
278. Inzelberg, R, Schechtman, E and Nisipeanu, P: "Cabergoline, pramipexole and ropinirole used as monotherapy in early Parkinson's disease: an evidence-based comparison," *Drugs & aging*, Vol. 20, No. 11, pp. 847-855; 2003.
279. Iskedjian M and Einarson TR: Cost analysis of ropinirole versus levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *PharmacoEconomics*; 2; 21; 115-127; 2003.
280. Jenner P: Pharmacology of dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology*; 4; 58; S1-S8; (?).
281. Jenner, P: "Dopamine agonists, receptor selectivity and dyskinesia induction in Parkinson's disease," *Current opinion in neurology*, Vol. 16 Suppl 1, pp. S3-S7; 2003.
282. Jenner, P: "A novel dopamine agonist for the transdermal treatment of Parkinson's disease," *Neurology*, Vol. 65, No. 2 Suppl 1, pp. S3-S5; 2005.
283. Jorga KM, Davis TL, Kurth MC, Saint-Hilaire MH, LeWitt PA, Fotteler B, Zürcher G and Rabbia M: Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of tolcapone withdrawal in levodopa-treated patients with parkinsonism. *Clinical neuropharmacology*; 2; 23; 98-105; 2000.
284. Josephson, SA: "Pathologic gambling complicating treatment of Parkinson's disease with dopamine agonists," *Postgraduate Medicine*, Vol. 118, No. 4, 2005.
285. Juncos, JL, Green, J, Yang, S, Clark, ML and Haber, M: "A placebo-controlled, cross-over study comparing the acute cognitive effects of levodopa-carbidopa-entacapone to equivalent doses of dopamine agonists in Parkinson disease," *Neurology*, Vol. 66, No. 5, Suppl. 2, pp. A49; 2006.
286. Karlsen KH, Larsen JP, Tandberg E and Maeland JG: Quality of life measurements in patients with Parkinson's disease: A community-based study. *European Journal of Neurology*; 5; 5; 443-450; 1998.
287. Katzenschlager R and Lees AJ: Treatment of Parkinson's disease: Levodopa as the first choice. *Journal of Neurology Supplement*; 2; 249; II19-II24; 2002.
288. Kellett MW and Steiger MJ: Deterioration in parkinsonism with low-dose pergolide. *Journal of neurology*; 4; 246; 309 - 311; 1999.
289. Kelly VE, Hyngstrom AJ and Bastian AJ: Levodopa improves non-cued reaching more than cued reaching in Parkinson's disease. *Society for Neuroscience Abstracts*; 1-2; 25; 376-?; 1999.
290. Kelly VE, Hyngstrom AS, Rundle MM and Bastian AJ: Interaction of levodopa and cues on voluntary reaching in Parkinson's disease. *Movement Disorders*; 1; 17; 38-44; 2002.
291. Kiel G: Funktionelle Neuroprotektion mit Dopaminagonisten. *Neurologie und Rehabilitation*; 1; 7; 47-?; 2001.
292. King DB.: Parkinson's disease - Levodopa complications. *Canadian Journal of Neurological Sciences*; SUPPL.; 26; S13-S20; 1999.
293. Klos, KJ, Bower, JH, Josephs, KA, Matsumoto, JY and Ahlskog, JE: "Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy," *Parkinsonism & related disorders*, Vol. 11, No. 6, pp. 381-386; 2005.
294. Koller WC. Obeso Olanow Nutt Schapira Dingemans Lieberman Stocchi Waters Jenner Ra scol and LeWitt: Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology*; 11; 55; S2 - S12; 1912.
295. Koller WC: Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology*; 11 Suppl 4; 55; S2-S7; 2000.

296. Koller WC, Lyons KE and Truly W: Effect of levodopa treatment for parkinsonism in welders: A double-blind study. *Neurology*; 5; 62; 730-733; 2004.
297. Koller, W: "A double-blind placebo-controlled study of the efficacy of a single dose of subcutaneous apomorphine in advanced Parkinson's disease," *Neurology*, Vol. 62, No. 7, Suppl. 5, pp. A329; 2004.
298. Kondo T: Initial therapy for Parkinson's disease: levodopa vs. dopamine receptor agonists. *Journal of neurology*; 249 Suppl 2; II25-II29; 2002.
299. Korczyn AD, Keens J, Oldham M and Macrae S: The safety and efficacy of ropinirole as early therapy in elderly patients with Parkinson's disease. *Neurology*; 7 Supp. 3; 54; A90-?; 2000.
300. Korczyn AD and Nussbaum M: Emerging therapies in the pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Drugs*; 5; 62; 775-786; 2002.
301. Kulisevsky J, Barbanoj M, Gironell A, Antonijoan R, Casas M and Pascual-Sedano B: A double-blind crossover placebo-controlled study of the adenosine A2A antagonist theophylline in Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*; 1; 25; 25-31; 2002.
302. Kupsch A and Oertel WH: Selegiline pregnancy and Parkinson's disease. *Movement Disorders*; 1; 13; 175-176; 1998.
303. Lalonde FM and Myslobodsky M: Are dopamine antagonists a risk factor for breast cancer? An answer from Parkinson's disease. *Breast*; 4; 12; 280-282; 2003.
304. Lange KW: Clinical pharmacology of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Drugs & aging*; 5; 13; 381-389; 1998.
305. Larsen JP, Boas J and Erdal JE: Does selegiline modify the progression of early Parkinson's disease? Results from a five-year study. The Norwegian-Danish Study Group. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*; 5; 6; 539-547; 1999.
306. Larsen JP, Worm-Petersen J, Sidén A, Gordin A, Reinikainen K and Leinonen M: The tolerability and efficacy of entacapone over 3 years in patients with Parkinson's disease. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*; 2; 10; 137-146; 2003.
307. Le WD and Jankovic J: Are dopamine receptor agonists neuroprotective in Parkinson's disease? *Drugs & aging*; 6; 18; 389-396; 2001.
308. Lemke, MR, Brett, HM, Koester, J, Kraus, PH and Reichmann, H: Effect of pramipexole on tremor and depression in Parkinson's disease patients. *J Neural Transm*, pp. XIV; 2003.
309. Lemke, MR, Brecht, HM, Koester, J and Reichmann, H: Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, Vol. 248, No. 1-2, pp. 266-270; 2006.
310. Linazasoro G, Grandas F, Martínez Martín and Bravo JL: Controlled release levodopa in Parkinson's disease: influence of selection criteria and conversion recommendations in the clinical outcome of 450 patients. STAR Study Group. *Clinical neuropharmacology*; 2; 22; 74-79; 1999.
311. Linazasoro, G: "Conversion from dopamine agonists to pramipexole. An open-label trial in 227 patients with advanced Parkinson's disease," *Journal of neurology*, Vol. 251, No. 3, pp. 335-339; 2004.
312. Linna M, Taimela E, Apajasalo M and Marttila RJ: Probabilistic sensitivity analysis for evaluating cost-utility of entacapone for Parkinson's disease. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*; 2; 2; 91-97; 2002.
313. Littlefield RS, Martin SL and Heaton AH: Baseline cost of Parkinson disease in a large health care plan. *Drug Benefit Trends*; 12; 13; 38+40-38+44; 2001.
314. Lorenc-Koci E and Wolfarth S: Efficacy of pramipexole a new dopamine receptor agonist to relieve the parkinsonian-like muscle rigidity in rats. *European journal of pharmacology*; 1; 385; 39-46; 1999.

315. Lotharius J and Brundin P: Impaired dopamine storage resulting from alpha-synuclein mutations may contribute to the pathogenesis of Parkinson's disease. *Human Molecular Genetics*; 20; 11; 2395-2407; 2001.
316. Lou JS, Benice T, Kearns G, Sexton G and Nutt J: Levodopa normalizes exercise related cortico-motoneuron excitability abnormalities in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*; 5; 114; 930-937; 2001.
317. Lou JS, Kearns G, Benice T, Oken B, Sexton G and Nutt J: Levodopa improves physical fatigue in Parkinson's disease: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*; 10; 18; 1108-1114; 2003.
318. Ludin HP and Steiger HO: Konsensus zur medikamentösen Therapie des M. Parkinson. *Therapiewoche Schweiz*; 7; 15; 266-267; 1999.
319. Lyons KE, Hubble JP, Troster AI, Pahwa R and Koller WC: Gender differences in Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*; 2; 21; 118-121; 1998.
320. Lyons KE, Hubble JP, Troster AI, Pahwa R and Koller WC, Lyytinen J, Kaakkola S, Gordin A, Kultalahti ER and Teravainen H: Entacapone and selegiline with L-dopa in patients with Parkinson's disease: An interaction study. *Parkinsonism and Related Disorders*; 4; 6; 215-222; 2000.
321. Maltz FN and Kirschenbaum HL: Entacapone: A new treatment option for Parkinson's disease. *P and T*; 1; 25; 13-22; 2000.
322. Marek K, Jennings D and Seibyl J: Dopamine agonists and Parkinson's disease progression: what can we learn from neuroimaging studies. *Annals of neurology*; 53 Suppl 3; S160-S166; 2003.
323. Martínez-Martín P: Health-related quality of life in Parkinson's disease: Outcomes of the therapeutic interventions. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*; 1; 1; 99-108; 2001.
324. Marttila RJ, Linna M, Taimela E and Takala A: Adjunct entacapone to Levodopa treatment in Parkinson's disease offers more quality-adjusted life years and reduces direct costs: A cost-effectiveness analysis. *Neurology*; 8 Supplement 3; 56; A344-?; 2001.
325. Minea D, Varga I, Falup-Pecurariu C, de Mey Retzow A and Althaus M: Influence of the dopamine agonist alpha-dihydroergocryptine on the pharmacokinetics of levodopa in patients with Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*; 4; 24; 235-238; 2001.
326. Montgomery, EB: "Slowing Parkinson's disease progression: recent dopamine agonist trials," *Neurology*, Vol. 62, No. 2, pp. 343; 2004.
327. Morgan, JC and Sethi, KD: "Ropinirole versus levodopa in Parkinson's disease," *Current neurology and neuroscience reports*, Vol. 4, No. 4, pp. 274-276; 2004.
328. Morgan, JC and Sethi, KD: "Rotigotine for the treatment of Parkinson's disease," *Expert review of neurotherapeutics*, Vol. 6, No. 9, pp. 1275-1282; 2006.
329. Mueller, T, Benz, S, Boernke, C, Muhlack, S, Woitalla, D and Przuntek, H: "Worsened motor test performance following acute apomorphine injection in previously untreated patients with Parkinson's disease," *J Neural Transm*, 2004.
330. Navan P and Bain PG: Long term tolerability of high dose ergoline derived dopamine agonist therapy for the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*; 5; 73; 602-603; 2001.
331. Navan, P, Findley, LJ, Jeffs, JA, Pearce, RK and Bain, PG: "Randomized, double-blind, 3-month parallel study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on Parkinsonian tremor," *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, Vol. 18, No. 11, pp. 1324-1331; 2003.
332. Navan, P, Findley, LJ, Jeffs, JA, Pearce, RK and Bain, PG: "Double-blind, single-dose, cross-over study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on rest tremor and UPDRS part III in Parkinson's disease," *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, Vol. 18, No. 2, pp. 176-180; 2003.

333. Nuijten MJ, van Iperen, Palmer C, van Hilten and Snyder E: Cost-effectiveness analysis of entacapone in Parkinson's disease: a Markov process analysis. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*; 4; 4; 316 - 328; 2001.
334. Odin, P: Apomorphininjektionstherapie bei M. Parkinson. *Apomorphine injection-therapy for Parkinson's disease. Aktuelle Neurologie, Vol. 32, No. SUPPL., pp. S50-S55; 2005.*
335. Olanow CW, Jenner P and Brooks D: Dopamine agonists and neuroprotection in Parkinson's disease. *Annals of neurology*; 3 Suppl 1; 44; S167-S174; 1998.
336. Olanow CW, Mytilineou C and Tatton W: Current status of selegiline as a neuroprotective agent in Parkinson's disease. *Movement Disorders; SUPPL.*; 13; 55-58; 1998.
337. Paci C, Sanguigni S, Carboni T, Gobbato R and Curatola L: The use of entacapone in patients with advanced Parkinson's disease: 2 years' experience. *Neurological Sciences*; 3; 24; 197-198; 2003.
338. Palmer C, Nuijten M, Schmier J, Subedi P and Snyder E: Cost-effectiveness of treatment with entacapone for patients with Parkinson's disease in the United States. *Annals of neurology*; 48; 6-6; 2000.
339. Palmer CS, Nuijten MJ, Schmier JK, Subedi P and Snyder EH: Cost effectiveness of treatment of Parkinson's disease with entacapone in the United States. *Pharmacoeconomics*; 9; 20; 617-628; 2002.
340. Parkinson Study Group: Evaluation of dyskinesias in a pilot randomized placebo-controlled trial of remacemide in advanced Parkinson disease. *Archives of neurology*; 10; 58; 1660-1668; 2001.
341. Parkinson Study Group and Stern M: .A controlled trial of rasagiline in Parkinson's disease patients with levodopa-related motor fluctuations (PRESTO study). *Annals of neurology*; Suppl. 7; 54; S27-?; 2003.
342. Patrick K: Effect of entacapone on quality of life in Parkinson's disease. *ASHP Midyear Clinical Meeting*; Dec; 36; P-480E; 2001.
343. Poewe W and Deuschl G: The effect of entacapone in patients with parkinson's disease (pd): an austrian-german long-term multicentre study (celomen study). *European Journal of Neurology (Abstracts of the 4th Congress of the European Federation of Neurological Sciences September 7-11 Lisbon Portugal 1999)*; Supplement 3; 6; 78-?; 1999.
344. Poewe W, Deuschl G, Kultalahti ER, Reinikainen K and Leinonen M: Entacapone is safe in long-term use in patient's with Parkinson's disease. *An Austria-German open 2-year safety and 1-year efficacy Study. European Journal of Neurology; Supplement 1; 10; 241-?; 2003.*
345. Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kultalahti ER and Leinonen M: Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta neurologica Scandinavica*; 4; 105; 245-255; 2002.
346. Poewe, W and Leussi, F: "Clinical studies with transdermal rotigotine in early Parkinson's disease," *Neurology, Vol. 65, No. 2, pp. S11-S14; 2005.*
347. Poewe, W, Giladi, N, Maguire, D and Boroojerdi, B: "Rotigotine transdermal patch in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations. 24H symptom control in a placebo- and pramipexole-controlled, randomized, double-blind, double-dummy trial," *European Journal of Neurology, Vol. 13, No. Suppl. 2, pp. 74; 2006.*
348. Qin B, Zeng X and Jiang Y: Open-label and non-randomized study of therapeutic effect of Parkinson's disease with madopar monotherapy and concomitant madopar therapy with dopamine agonists. *Chinese Journal of Neurology*; 5; 35; 286-289; 1925.
349. Rabinstein A and Weiner WJ: Levodopa or dopamine agonists in the early treatment of Parkinson's disease. *Focus on Parkinson's Disease*; 3; 12; 63-66; 2000.

350. Rajput AH, Martin W, Saint-Hilaire MH, Dorflinger E and Pedder S: Tolcapone improves motor function in parkinsonian patients with the "wearing-off" phenomenon: a double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Neurology*; 5 Suppl 5; 50; S54-S59; 1998.
351. Ramaker C and Hilten JJ: Bromocriptine/levodopa combined versus levodopa alone for early Parkinson's disease. *The Cochrane database of systematic reviews (electronic resource)*; 2; CD003634 - 2002 ?.
352. Rascol O: Dopamine agonists: what is the place of the newer compounds in the treatment of Parkinson's disease? *Journal of neural transmission. Supplementum*; 55; 33-45; 1999.
353. Rascol O, Brooks D, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F and Tolosa E: A comparative randomized study of rasagiline versus placebo or entacapone as adjunct to levodopa in Parkinson's disease (PD) patients with motor fluctuations (the LARGO Study). *European Journal of Neurology; Supplement 1*; 10; 234-?; 2003.
354. Rasmussen, GV, Poulsen, SH, Safikhany, G, Ostergaard, K, Dupont, E and Egeblad, H, "Valve abnormalities associated with ergot dopamine agonists. A blinded echocardiographic study of patients with Parkinson's disease," *European Heart Journal*, Vol. 27, No. Suppl. 1, pp. 737-738; 2006.
355. Razmy, A, Lang, AE and Shapiro, CM: "Predictors of impaired daytime sleep and wakefulness in patients with Parkinson disease treated with older (ergot) vs newer (nonergot) dopamine agonists," *Archives of neurology*, Vol. 61, No. 1, pp. 97-102; 2004.
356. Reichmann H, Sommer U, Gerlach M and Riederer P: Pharmakotherapie des Idiopathischen Parkinson-Syndroms unter Besonderer Berücksichtigung Neuroprotektiver Therapiestrategien. *Nervenheilkunde*; 4; 20; 227-236; 2001.
357. Reichmann, H: Therapie des Morbus Parkinson mit dem Dopaminagonisten alpha-Dihydrocryptin im oberen Dosisbereich. *Therapy of Morbus Parkinson with the dopamine agonist alpha- dihydroergocryptine in the upper dose range. Aktuelle Neurologie*, Vol. 32, No. 10, pp. 578-583; 2005.
358. Reichmann, H, Angersbach, D and Buchwald, B: Praktische Erfahrungen zur Verbesserung der Alltags-Kompetenz von Parkinson-Patienten unter Therapie mit Romiprol. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung. *Practical experience on improving activities of daily living in Parkinson's patients treated with ropinirole. Results of a postmarketing surveillance study. Nervenarzt*, Vol. 76, No. 10, pp. 1239-1245; 2005.
359. Reuter M: Umstellung von L-Dopa Auf Hochdosis-Dopaminagonisten-Therapie nach Fluktuationen. *Nervenheilkunde*; 9; 20; 91-92; 2001.
360. Rektorová, I, Rektor, I, Bares, M, Dostál, V, Ehler, E, Fanfrdlová, Z, Fiedler, J, Klajblová, H, Kulist'ák, P, Ressner, P, Svátová, J, Urbánek, K and Velísková, J: Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, Vol. 10, No. 4, pp. 399-406; 2003.
361. Rektorová, I, Rektor, I, Bares, M, Dostál, V, Ehler, E, Fanfrdlová, Z, Fiedler, J, Klajblová, H, Kulist'ák, P, Ressner, P, Svátová, J, Urbánek, K and Velísková, J: Cognitive performance in people with Parkinson's disease and mild or moderate depression: effects of dopamine agonists in an add-on to L-dopa therapy. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, Vol. 12, No. 1, pp. 9-15; 2005.
362. Relja, M and Telarovic, S: "Prospective study on the use of ropinirole in patients with advanced Parkinson's disease," *Movement Disorders*, pp. S214; 2004.
363. Relja, M and Telarovic, S: "Ropinirole in patients with advanced Parkinson's disease: prospective study," *Fundam Clin Pharmacol*, pp. 20-23; 2004.
364. Reuter M, Rinne UK: Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease. *Round Table Series - Royal Society of Medicine*; 71; -; 33-37; 2000.

365. Reuter M, Rubenstein LM, DeLeo A and Chrischilles EA: Economic and health-related quality of life considerations of new therapies in Parkinson's disease. *PharmacoEconomics*; 7; 19; 729-752; 2001.
366. Reynolds, NA, Wellington, K and Easthope, SE: "Rotigotine: in Parkinson's disease," *CNS drugs*, Vol. 19, No. 11, pp. 973-981; 2005.
367. Roach, ES: "Initial Parkinson disease therapy: levodopa, dopamine agonists, or both?," *Archives of neurology*, Vol. 61, No. 12, pp. 1972-1973; 2004.
368. Sampaio C, Ferreira JJ and Costa J: Evidence-based medicine (EBM) applied to Parkinson's disease treatment. *Parkinsonism and Related Disorders*; 1; 9; 7-13; 2001.
369. Schapira AH: Dopamine agonists and neuroprotection in Parkinson's disease. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*; 9 Suppl 3; 7-14; 2002.
370. Schapira AH and Olanow CW: Rationale for the use of dopamine agonists as neuroprotective agents in Parkinson's disease. *Annals of neurology*; 53 Suppl 3; S149-S157; 2003.
371. Schwid SR: A randomized controlled trial of remacemide for motor fluctuations in parkinson's disease: Parkinson study group. *Neurology*; 4; 56; 455-462; 1927.
372. Shannon: Efficacy of pramipexole a novel dopamine agonist as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease (vol 49 pg 724 1997). *Neurology*; N3; 50; 838-838; 1998.
373. Shiraishi, M, Kamo, T, Hotta, M, Nemoto, S, Oshima, J, Sugihara, H, Yasaki, S, Kawakami, M, Takahashi, Y and Shimojo, S: "Usefulness of switching to cabergoline from other dopamine agonists in patients with advanced Parkinson's disease," *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)*, Vol. 111, No. 6, pp. 725-732; 2004.
374. Serrao M, Parisi L, Valente G, Martini A, Fattapposta F, Pierelli F and Rossi P: L-Dopa decreases cutaneous nociceptive inhibition of motor activity in Parkinson's disease. *Acta neurologica Scandinavica*; 3; 105; 196-201; 2002.
375. Shetty N, Friedman JH, Kieburtz K, Marshall FJ and Oakes D: The placebo response in Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*; 4; 22; 207-212; 1999,
376. Shimbo T, Hira K, Takemura M and Fukui T: Cost-effectiveness analysis of dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease in Japan. *PharmacoEconomics*; 8; 19; 875-886; 2001.
377. Shulman LM, Minagar A, Rabinstein A and Weiner WJ: The use of dopamine agonists in very elderly patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*; 4; 15; 664-668; 2000.
378. Simon, N, Micallef, J, Reynier, JC, Lesourd, M, Witjas, T, Alicherif, A, Azulay, JP and Blin, O: "End-of-dose akinesia after a single intravenous infusion of the dopaminergic agonist piribedil in Parkinson's disease patients: a pharmacokinetic/pharmacodynamic, randomized, double-blind study," *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, Vol. 20, No. 7, pp. 803-809; 2005.
379. Simuni T and Stern MB: Does levodopa accelerate Parkinson's disease? *Drugs & aging*; 6; 14; 399-408; 1999.
380. Stern, MB: "Dopamine agonists modify the course of Parkinson disease," *Archives of neurology*, Vol. 61, No. 12, pp. 1969-1971; 2004.
381. Stewart, D, Morgan, E, Burn, D, Grosset, D, Chaudhuri, KR, MacMahon, D, Needleman, F, Macphee, G and Heywood, P: "Dopamine agonist switching in Parkinson's disease," *Hospital medicine (London, England: 1998)*, Vol. 65, No. 4, pp. 215-219; 2004.
382. Stocchi F: Dopamine agonists in Parkinson's disease: What is their role in early treatment? *CNS drugs*; 3; 10; 159-170; 1998.
383. Stocchi, F, Vacca, L, Berardelli, A, Onofri, M, Manfredi, M and Ruggieri, S: "Dual dopamine agonist treatment in Parkinson's disease," *Journal of neurology*, Vol. 250, No. 7, pp. 822-826; 2003.

384. Stocchi F, Barbato L, Nordera G, Bolner A and Caraceni T: Entacapone improves the pharmacokinetic and therapeutic response of controlled release levodopa/carbidopa in Parkinson's patients. *Journal of neural transmission*; 2; 111; 173-180; -2004.
385. Storch, A, Trenkwalder, C, Oehlwein, C, Winkelmann, J, Polzer, U, Hundemer, HP and Schwarz, J: "High-dose treatment with pergolide in Parkinson's disease patients with motor fluctuations and dyskinesias," *Parkinsonism & related disorders*, Vol. 11, No. 6, pp. 393-398; 2005.
386. Subutay, NO and Oztekin, MF: "Pergolide monotherapy in the treatment of early Parkinson's disease: Results of a 3-year follow-up of a randomized, controlled study," *Movement Disorders*, pp. S280-S281; 2004.
387. Syed N, Murphy J, Zimmerman T, Jr. Mark MH and Sage JI: Ten years' experience with enteral levodopa infusions for motor fluctuations in Parkinson's disease. *Movement Disorders*; 2; 13; 336-338; 1998.
388. Tan EK: Dopamine agonists and their role in Parkinson's disease treatment. *Expert Review of Neurotherapeutics*; 6; 3; 805-810; 2003.
389. Tan EK, Tintner R and Jankovic J: Dopamine agonists in Parkinson's disease. *Expert opinion on investigational drugs*; 11; 12; 1803-1820; 2003.
390. Thobois, S: "Proposed dose equivalence for rapid switch between dopamine receptor agonists in Parkinson's disease: a review of the literature," *Clinical therapeutics*, Vol. 28, No. 1, pp. 1-12; 2006.
391. Thomas, A, Bonanni, L, Iorio, AD, Varanese, S, Anzellotti, F, D'Andreagiovanni, A, Stocchi, F and Onofrj, M: "End-of-dose deterioration in non ergolinic dopamine agonist monotherapy of Parkinson's disease," *Journal of Neurology - Official Journal of the European Neurological Society*, 2006.
392. Tolosa E and Cardozo A: Levodopa and Parkinson's disease: 30-years' history. *Neurologia*; S1; 17; 2-9; 2002.
393. Tolosa E: Advances in the pharmacological management of Parkinson disease. *J Neural Transm*; Suppl. 64; 65 - 78; 2003.
394. Trenkwalder, C, Canelo, M, Forbes, A, Leroux, M and Chaudhuri, KR: "Cabergoline versus pergolide in levodopa-treated Parkinson's disease patients with nocturnal disabilities: A randomised, double-blind crossover trial to evaluate efficacy, tolerability, and quality of life," *Movement Disorders*, pp. S267; 2004.
395. Uitti, RJ and Wszolek, ZK: "Dopamine agonists, sleep disorders, and driving in Parkinson's disease," *Advances in neurology*, Vol. 91, pp. 343-349; 2003.
396. Van Hilten, Ramaker C, Van de and Finken MJJ, Wasielewski PG and Koller WC: Quality of life and Parkinson's disease: the CR FIRST Study. *Journal of neurology*; 245 Suppl 1; S28-S30; 1998.
397. Waters C, Heikkinen H, Holopainen A, Leinonen M and Gordin A: Entacapone is safe in long-term use in patients with Parkinson's disease. A North American open 3-year safety and 1-year efficacy Study. *European Journal of Neurology*; Supplement 1; 10; 241 – 2003.
398. Waters CH, Kurth M, Bailey P, Shulman LM, LeWitt P, Dorflinger E, Deptula D and Pedder S: Tolcapone in stable Parkinson's disease: efficacy and safety of long-term treatment. Tolcapone Stable Study Group. *Neurology*; 5 Suppl 5; 50; S39-S45; 1998.
399. Weiner, WJ: "Initial treatment of Parkinson disease: levodopa or dopamine agonists," *Archives of neurology*, Vol. 61, No. 12, pp. 1966-1969; 2004.
400. Wendtland B: Morbus Parkinson: Vorteile einer frühzeitigen Kombinationstherapie mit Pergolid. *Psycho*; 5; 26; 242-243; 2000.
401. Wheatley K, Stowe RL, Clarke CE, Hills RK, Williams AC and Gray R: Evaluating drug treatments for Parkinson's disease: How good are the trials? *British Medical Journal*; 7352; 324; 1508-1511; 1922.

402. Wilson L, Huang J and Doshi D: Health care burden prevalence and costs of Parkinson disease. *Drug Benefit Trends*; 5; 14; 22-24+27; 2002.
403. Wiseman LR and Fitton A: Cabergoline: A review of its efficacy in the treatment of Parkinson's disease. *CNS drugs*; 6; 12; 485-497; 1999.
404. Yamamoto M: Practice guidelines for Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*; SUPPL.; 9; S111-S115; 2003.
405. Youdim MBH: Rasagiline: An anti-Parkinson drug with neuroprotective activity. *Expert Review of Neurotherapeutics*; 6; 3; 737-749; 2003.
406. Zareba, G: "Rotigotine: a novel dopamine agonist for the transdermal treatment of Parkinson's disease," *Drugs of today (Barcelona, Spain: 1998)*, Vol. 42, No. 1, pp. 21-28; 2006.
407. Zenzola A, Diroma C, Fraddosio A, Lamberti S, Moramarco A, Palagano G and Iliceto G: Efficacy and tolerability of dopamine agonists in a parkinsonian population. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*; 1; 22; 109-110; 2001.
408. Zhang ZX, Li H, Luo Y, Jiang YP, Chen SD, Chen HB, Sun B, Wen HB, Wang J, Weng ZF and Wang XD: A randomized placebo-controlled double-blind parallel-group trial of entacapone in patients with fluctuating Parkinson's disease. *Chinese Journal of Neurology*; 6; 36; 406-410; 2003.
409. Zhao, WW, He, XJ, Su, JJ, Xie, HJ, Zhang, ZF and Kong, LS: "Effect of pergolide and madopar as initial treatment on the prognosis of patients with Parkinson disease," *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*, Vol. 10, No. 10, pp. 173-175; 2006.
410. Ziegler, M, Castro-Caldas, A, Del, SS and Rascol, O: "Efficacy of priribedil as early combination to levodopa in patients with stable Parkinson's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled study," *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, Vol. 18, No. 4, pp. 418-425; 2003.

7.2 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)

Teil I – Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung

- 1) Intellektuelle Einschränkung (0 bis 4)
- 2) Denkstörungen (0 bis 4)
- 3) Depression (0 bis 4)
- 4) Motivation/Initiative (0 bis 4)

Teil II – Aktivitäten des täglichen Lebens (jeweils getrennt oder in „On-Off“-Perioden ermitteln)

- 5) Sprache (0 bis 4)
- 6) Speichelsekretion (0 bis 4)
- 7) Schlucken (0 bis 4)
- 8) Handschrift (0 bis 4)
- 9) Speisen schneiden und mit Utensilien umgehen (0 bis 4)
- 10) Anziehen (0 bis 4)
- 11) Hygiene (0 bis 4)
- 12) Umdrehen im Bett und Bettwäsche zurechtziehen (0 bis 4)
- 13) Fallen (0 bis 4)
- 14) Erstarren beim Gehen (0 bis 4)
- 15) Laufen (0 bis 4)
- 16) Tremor (0 bis 4)
- 17) Sensorische Beschwerden in Folge von Parkinsonismus (0 bis 4)

Teil III – Motorische Untersuchung

- 18) Sprache (0 bis 4)
- 19) Gesichtsausdruck (0 bis 4)
- 20) Ruhetremor (0 bis 4)
- 21) Aktions- bis oder Haltungstremor der Hände (0 bis 4)
- 22) Rigidität: (Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten). (0 bis 4)
- 23) Fingerklopfen (0 bis 4)
- 24) Handbewegungen (öffnen und schließen der Hände) (0 bis 4)
- 25) Schnell wechselnde Bewegungen der Hände (0 bis 4)
- 26) Agilität der Beine (0 bis 4)
- 27) Aufstehen vom Stuhl (0 bis 4)
- 28) Haltung (0 bis 4)
- 29) Gang (0 bis 4)
- 30) Haltungsstabilität (0 bis 4)
- 31) Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers (0 bis 4)

Teil IV: Komplikationen der Behandlung (in der vergangenen Woche)

DYSKINESIEN

- 32) Dauer (0 bis 4)
- 33) Behinderung (0 bis 4)
- 34) Schmerzhaftes Dyskinesien (0 bis 4)
- 35) Auftreten von Dystonie am frühen Morgen (Ja, Nein)

Teil V: Modifizierte Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr

aus: Hoehn MM (1992) The natural history of Parkinson's disease in the pre-levodopa and post-levodopa eras. Neurologic Clinics 10:331-340

Stadium 0 = Keine Anzeichen der Erkrankung.

Stadium 1 = Einseitige Erkrankung.

Stadium 1.5 = Einseitige und axiale Beteiligung.

Stadium 2 = Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung.

Stadium 2.5 = Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest.

Stadium 3 = Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung:
leichte Haltungsinstabilität; körperlich unabhängig.

Stadium 4 = Starke Behinderung; kann noch ohne Hilfe laufen oder stehen.

Stadium 5 = Ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig.

VI. Modifizierte Schwab- und England-Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens

„On–Off“

100 % - Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen ohne Verlangsamung. Schwierigkeiten oder Behinderung ausführen. Völlig gesund. Keine Schwierigkeiten wahrgenommen.

90 % - Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen mit geringer Verlangsamung, Schwierigkeiten und Behinderung ausführen. Kann doppelt so lange dazu brauchen. Schwierigkeiten werden bewußt.

80 % - Bei den meisten Verrichtungen völlig unabhängig. Braucht dafür doppelt so viel Zeit. Ist sich der Schwierigkeiten und Verlangsamung bewusst.

70 % - Nicht völlig unabhängig. Bei manchen Verrichtungen größere Schwierigkeiten. Braucht für einige drei- bis viermal so lange. Muß einen großen Teil des Tages auf die Verrichtungen verwenden.

60 % - Leichte Abhängigkeit. Kann die meisten Verrichtungen ausführen, jedoch äußerst langsam und unter viel Anstrengung. Fehler: manchmal unmöglich.

50 % - Stärker abhängig. Hilfe bei der Hälfte der Verrichtungen, langsamer usw. Schwierigkeiten bei allem.

40 % - Sehr abhängig. Kann bei sämtlichen Verrichtungen mithelfen, nur einige alleine sehr langsam.

30 % - Kann bei Anstrengungen hier und da einige Verrichtungen allein ausführen oder beginnen. Benötigt viel Hilfe.

20 % - Kann nichts alleine tun. Kann bei manchen Verrichtungen etwas mithelfen. Stark behindert.

10 % - Völlig abhängig, hilflos. Völlig behindert.

0 % - Vegetative Funktionen wie Schlucken, Blasen- und Stuhlentleerung sind ausgefallen. Bettlägerig.

B. KLINISCHE FLUKTUATIONEN

36. Lassen sich „Off“-Perioden z. B. zeitlich nach einer Medikamenteneinnahme voraussagen?

0 - Nein.

1 - Ja.

37. Sind „Off“-Perioden zeitlich nach einer Medikamenteneinnahme vorhersagbar?

0 - Nein.

1 - Ja.

38. Treten „Off“-Perioden plötzlich auf, z. B. innerhalb von wenigen Sekunden?

0 - Nein.

1 - Ja.

39. Für welche Dauer befindet sich der Patient tagsüber durchschnittlich im „Off“-Stadium?

0 - Überhaupt nicht.

1 - 1 bis 25 % des Tages.

2 - 26 bis 50 % des Tages.

3 - 51 bis 75 % des Tages.

4 - 76 bis 100 % des Tages.

C. ANDERWEITIGE KOMPLIKATIONEN

40. Leidet der Patient an Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen?

0 - Nein.

1 - Ja.

41. Leidet der Patient an Schlafstörungen, z. B. Schlaflosigkeit oder Schläfrigkeit?

0 - Nein.

1 - Ja.

42. Hat der Patient orthostatische Symptome?

0 - Nein.

1 - Ja.

7.3 AWMF-Leitlinie



Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 030/010 Entwicklungsstufe: 2

Zitierbare Quelle: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 2. überarbeitete und erweiterte Auflage 2003, ISBN 3131324120

Parkinson-Syndrome

Inhaltsverzeichnis:

Einführung

- 1.1 Ziele und Anwendungsbereich
- 1.2 "Evidenz"niveau
- 1.3 Gültigkeitsdauer

Definition und Klassifikation

- 2.1 Definition
- 2.2 Klassifikation

Diagnostik

- 3.1 Diagnostische Kriterien
- 3.2 Klinische und apparative Untersuchungen
 - 3.2.1 Basisdiagnostik
 - 3.2.1.1 Komplette klinisch-neurologische Untersuchung
 - 3.2.1.2 Staging
 - 3.2.1.3 Cerebrale Bildgebung
 - 3.2.2 Verlaufsuntersuchungen
 - 3.2.3 L-Dopa-Test
 - 3.2.4 Funktionelle bildgebende Verfahren: SPECT
 - 3.2.5 Autonome Testung
 - 3.2.6 Fakultative Zusatzdiagnostik

Therapie

- 4.1 Therapieziele
- 4.2 Medikamentöse Behandlung
 - 4.2.1 L-Dopa
 - 4.2.2 Dopaminagonisten
 - 4.2.3 COMT-Inhibitoren
 - 4.2.4 MAO-B-Hemmer
 - 4.2.5 NMDA-Antagonisten
 - 4.2.5.1 Amantadin
 - 4.2.5.2 Budipin
 - 4.2.6 Anticholinergika
- 4.3 Praktische Therapie
 - 4.3.1 Initiale Therapie bei Patienten unter 70 Jahre ohne wesentliche Komorbidität
 - 4.3.1.1 Therapieeinleitung
 - 4.3.1.2 Erhaltungstherapie
 - 4.3.2 Initiale Therapie bei Patienten über 70 Jahre oder multimorbiden Patienten jeder Altersgruppe
 - 4.3.2.1 Therapieeinleitung
 - 4.3.3 Therapie bei Auftreten von Wirkungsfluktuationen
 - 4.3.3.1 Hypokinetische Wirkungsfluktuationen

- 4.3.3.2 Hyperkinetische Fluktuationen (dopaminerg induzierte Dyskinesien)
- 4.3.4 Spezielle Behandlungsprobleme
 - 4.3.4.1 Pharmakotherapie des Tremors
 - 4.3.4.2 Akinetische Krise
 - 4.3.4.3 Medikamentös induzierte Psychose
 - 4.3.4.4 Depression
 - 4.3.4.5 Autonome Funktionsstörungen
 - 4.3.4.6 Nicht-medikamentöse Therapie
 - 4.3.4.7 Stereotaktische Verfahren

Anhang:

- 5.1 Andere Degenerative Erkrankungen
 - 5.1.1 Multisystematrophie, Parkinson-Typ (MSA-P) oder cerebellärer Typ (MSA-C)
 - 5.1.2 Progressive supranukleäre Blickparese
 - 5.1.3 Cortikobasale Degeneration
 - 5.1.4 Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLBD)

Einführung

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist mit einer Prävalenz von 100-200/100.000 Einwohner in Deutschland eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Bei den über 65 jährigen liegt die Prävalenz bei 1.800/100.000. Mit der Veränderung der Altersstruktur der Bevölkerung ist daher in Zukunft mit einer weiter steigenden Zahl an Patienten zu rechnen.

Die immer vielfältiger werdenden Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie des Parkinson-Syndroms erfordern einen zuverlässigen, an den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen orientierten Standard für die Versorgung der Patienten. Zudem sind in den letzten Jahren Therapiestrategien entwickelt worden, die das Auftreten von Spätkomplikationen, die einen großen Teil der Krankheitskosten und der Morbidität verursachen, zumindest zeitlich aufschieben können. Insofern bedarf es auch aus präventiven Gesichtspunkten einer rationalen, evidenzbasierten Handlungsrichtlinie.

Ziele und Anwendungsbereich

Die vorliegende Leitlinie ist eine **nationale** Leitlinie. Sie soll eine **Entscheidungshilfe** für die Betreuung (**Diagnostik und Therapie**) von Parkinson-Patienten im **ambulanten** und **stationären nervenärztlich-/neurologischen** Bereich geben.

Diese Leitlinie richtet sich vorwiegend an Neurologen und Nervenärzte, da Diagnostik und Therapie von Parkinson-Erkrankungen fachspezifisch sind. Diese Leitlinie wird mit den Selbsthilfeorganisationen von Patienten und Angehörigen abgestimmt. Sie wird als **Grundlage** für ärztliche Fortbildungsmaßnahmen und Patienteninformationen dienen. Eine Differenzierung zwischen "label" und "off label"-Gebrauch wird nicht vorgenommen.

Im Zentrum der Parkinson-Erkrankungen steht das **Idiopathische Parkinson-Syndrom** (IPS) oder der "Morbus Parkinson". Daher konzentriert sich die vorliegende Version i. W. auf dieses Krankheitsbild. Andere Parkinson-Syndrome (PS) werden insoweit berücksichtigt, als dies für die Differentialdiagnose zum IPS notwendig ist. Anmerkungen zu diesen Krankheitsbildern finden sich im Anhang. Die Leitlinien behandeln nicht die diagnostischen und therapeutischen Aspekte der Betreuung von multimorbiden Parkinson Patienten, z. B. von Patienten mit einer Komorbidität einer cerebrovaskulären Erkrankung und einem IPS.

Verantwortlichkeit

Das Kompetenznetz Parkinson (KNP) wurde von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) als der zuständigen Fachgesellschaft innerhalb der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) mit der Entwicklung der Leitlinien für die Parkinson-Syndrome beauftragt. Das KNP ist ein vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördertes Projekt, dessen Ziel es ist, wissenschaftliche und klinische Forschung sowie die klinische Praxis auf allen Versorgungsebenen bundesweit zu vernetzen. Die Leitlinienerstellung ist eine explizierte Forderung des Drittmittelgebers an das KNP. Die Deutsche Parkinson-Gesellschaft (DPG) wurde an der Konsensusbildung beteiligt. Ebenso wurden die Leitlinien der Patientenselbsthilfegruppe Deutsche Parkinson-Vereinigung e.V. (dPV) vorgelegt. Der Bund Deutscher Neurologen (BDN) und der Bundesverband Deutscher Nervenärzte (BVDN) wurde an der Konsensus-Bildung beteiligt. Die Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie ist im chirurgischen Abschnitt beteiligt worden.

Definition und Klassifikation

2.1 Definition

Diese Klassifikation trennt zwischen dem Parkinson-Syndrom als syndromatischem Oberbegriff und den verschiedenen Ätiologien (idiopathisches, nicht-idiopathisches PS).

Parkinson-Syndrome (PS) sind definiert durch das Vorliegen einer **Akinese** und eines der folgenden, in unterschiedlicher Gewichtung auftretenden **Kardinalsymptome**

Rigor

Ruhetremor

posturale Instabilität

Fakultative Begleitsymptome sind:

Sensorische Symptome (Dysästhesien und Schmerzen)

Vegetative Symptome (Störungen von Blutdruck, Temperaturregulation, Harnblasenfunktion und sexuelle Funktionen)

Psychische Symptome (vor allem Depression)

Kognitive Symptome (frontale Störungen, in fortgeschrittenen Stadien Demenz)

2.2 Klassifikation

Parkinson-Syndrome werden in drei Gruppen klassifiziert:

Das **Idiopathische** Parkinson-Syndrom (IPS) (ca. 75% aller PS) wird hinsichtlich der klinischen Symptome eingeteilt in folgende Verlaufsformen

Akinetisch-rigider Typ

Äquivalenz-Typ

Tremordominanz-Typ

der monosymptomatischer Ruhetremor (seltene Variante),

Symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome und häufigere **Differenzialdiagnosen**

Vaskulär (Subkortikale vaskuläre Enzephalopathie)

Normdruckhydrozephalus

Medikamenten-induziert

Klassische Neuroleptika, Antiemetika, Reserpin

Lithium

Kalziumantagonisten: Cinnarizin, Flunarizin

Tumor

Posttraumatisch

Toxin-induziert (z. B. Kohlenmonoxid, Mangan)

Entzündlich (AIDS-Enzephalopathie oder seltene Enzephalitiden)

Metabolisch (z. B. M. Wilson, Hypoparathyreoidismus)

Depression

Essentieller Tremor

Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer **neurodegenerativer** Erkrankungen (atypische Parkinson-Syndrome)

Multisystematrophie (MSA), Parkinson-Typ (MSA-P) oder cerebellärer Typ (MSA-C)

Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP)

Kortikobasale Degeneration (CBG)

Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLBD)

Spinocerebelläre Atrophien (einige Subtypen)

Diagnostik

3.1 Diagnostische Kriterien:

Die klinische Diagnose eines IPS erfolgt in *vier Schritten*:

Zuerst wird das Vorliegen eines Parkinson-Syndroms (PS) nachgewiesen,

dann wird das Vorliegen eines symptomatischen PS oder häufiger Differentialdiagnosen ausgeschlossen,

es werden typische Warnsymptome für das Vorliegen einer nicht-idiopathischen Erkrankung beachtet im weiteren Verlauf der Erkrankung wird das idiopathische PS, soweit möglich, durch ergänzende Kriterien bestätigt.

Schritt: Diagnose eines Parkinson Syndroms

Akinese (Verlangsamung bei der Initiierung u. Durchführung willkürlicher Bewegungen, progressive Verlangsamung u. Abnahme der Amplitude bei repetitiven Bewegungen) *und mindestens eines der folgenden Symptome:*

Muskulärer **Rigor**

Ruhetremor (4-6, selten 9 Hz; Auftreten in Ruhe, Abnahme bei Bewegungen)

Posturale Instabilität, die nicht primär durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen erklärbar ist.

Schritt: Anamnestische Kriterien die auf ein symptomatisches PS oder häufige DD hinweisen können
Behandlung mit Neuroleptika oder anderen Dopaminrezeptorblockern zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der Parkinson-Symptome.

Nachweis eines cerebralen Tumors oder Hydrocephalus communicans im CCT

Wiederholte cerebrale ischämische Insulte, die mit einer stufenweisen Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik assoziiert waren

Rezidivierende Schädelhirntraumen in der Vorgeschichte

Diagnostisch gesicherte Enzephalitis in der Vorgeschichte

Seltene Intoxikationen

Remissionen über längere Perioden (bei den extrem seltenen psychogenen Parkinson-Symptomen).

Schritt: Warn-Symptome, die auf ein atypisches PS hinweisen können:

Nichtansprechen auf hohe Dosen L-DOPA nach Ausschluss einer Malresorption (z. B. im Dünndarmbereich).

Frühzeitig im Verlauf auftretende schwere Störungen des autonomen Nervensystems (orthostatische Hypotension, Synkopen, Impotenz oder verringerte genitale Empfindlichkeit, Urininkontinenz oder -retention, Anhidrose)

Supranukleäre vertikale Blickparese

Zerebelläre Zeichen

Okulogyre Krisen

Frühe posturale Instabilität und Stürze

Positives Zeichen nach Babinski, soweit nicht anderweitig erklärt (z. B. Apoplex)

Innerhalb des ersten Jahrs auftretende Demenz mit Sprach- und Gedächtnisstörungen

Apraxie

Somnolenzphasen, spontan oder nach Neuroleptikagebrauch

Ausgeprägter Antecollis

Deutliche Dysarthrie

Deutliche Dysphagie

Schritt: Unterstützende Kriterien für ein idiopathisches Parkinson-Syndrom

Wenn mindestens drei der folgenden Symptome gegeben sind, spricht dies für ein sicheres idiopathisches Parkinson-Syndrom:

Einseitiger Beginn und/oder persistierende Asymmetrie im Krankheitsverlauf (einschließlich L-Dopa-induzierter Dyskinesien).

Ruhetremor (s. o.)

Eindeutig positives Ansprechen (> 30 %) auf L-DOPA. (Ohne dass das Symptom auf Ruhetremor ansprechen muss).

Nicht durch Zusatzsymptome (Systemüberschreitung) komplizierter klinischer Verlauf von 10 oder mehr Jahren.

3.2 Klinische und apparative Untersuchungen

3.2.1 Basisdiagnostik

3.2.1.1 Komplette klinisch-neurologische Untersuchung

Die Diagnose der Parkinson-Krankheit wird klinisch gestellt. Zusatzuntersuchungen helfen beim Ausschluss von nicht-idiopathischen Parkinson-Syndromen. Zu den notwendigen klinischen Untersuchungen gehören:

Komplette neurologische Untersuchung mit besonderer Aufmerksamkeit auf:

Anamnestische Angaben zu Beginn, Dauer, autonomen Funktionen, Familienanamnese.

Akinese, Rigor, Tremor, Standstörungen (siehe auch Unified Parkinson's Disease Rating Scale)

Okulomotorikstörungen: Sakkadengeschwindigkeit, vertikale Blickparese, VOR, Fixationssuppression des VOR.

Frontale Zeichen wie Primitivreflexe oder motorische Perseverationen

Zerebelläre Zeichen

Pyramidenbahnzeichen

Symptome einer Demenz

Symptome einer Apraxie

Schellong-Test

Symptome einer psychiatrischen Störung (insbesondere auf eine Depression)

3.2.1.2 Staging

Hoehn & Yahr (siehe Anhang)

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (s. Anhang)

3.2.1.3 Cerebrale Bildgebung

Eine Reihe von Differentialdiagnosen können ohne Bildgebung nicht ausgeschlossen werden. Dennoch besteht kein Konsens, ob auch bei klassischem klinischen Bild eines PS ohne offensichtliche Zusatzsymptome eine Bildgebung erforderlich ist. *Die Mehrheit der in der Konsensusbildung beteiligten Personen empfiehlt mindestens einmal eine Bildgebung im Rahmen der Diagnostik. Mit der Computertomographie (CT) des Gehirns können folgende Differentialdiagnosen ausgeschlossen bzw. unwahrscheinlich gemacht werden:*

(frontale) Raumforderung (CT)

Normaldruckhydrocephalus (CT)

Mikrogefäßkrankung oder ischämische Läsionen (CT/MRT)

Für die Bestätigung einiger nicht-idiopathischen Parkinson-Syndrome gibt es fakultative Befunde in der Kernspintomographie, die daher bei begründeten Verdacht den Einsatz der Methode rechtfertigen.

Zeichen für eine **MSA** (MRT) sind:

Signalabschwächung in den dorsolateralen Anteilen des Putamens in T2-gewichteten Sequenzen

hyperintenses Band an der Grenze zwischen lateralem Putamen und Capsula externa in T2-gewichteten Sequenzen

Cross-bun sign (Kreuzungszeichen, „Semmel“-Zeichen)

Kleinhirnatrophie

Hyperdense Darstellung des Linsenkernes in der DWI-Gewichtung

Zeichen für eine **PSP** (MRT)

Verschmächtigung der Mittelhirnschenkel (sog. "Mickey-Mouse"-Zeichen)

Verminderter a.p.-Durchmesser Mittelhirn < 15 mm

Zeichen für eine Kortikobasale Degeneration

fokale, zu Beginn meist uni-hemisphärisch betonte parietale Atrophie

Bei Hinweisen auf Komplikationen (z. B. kognitive Störungen) oder besondere Risikofaktoren (Gefäß-erkrankungen) **erweiterte Diagnostik** mit

Quantitative neuropsychologische Untersuchung

Elektroencephalogramm

Doppler- und Duplexsonographie der cerebralen Arterien, extra- und intracraniell

Kardiale Diagnostik (EKG vor und unter Pharmakotherapie)

3.2.2 Verlaufsuntersuchungen

Klinisch-neurologische Untersuchung

Mindestens halbjährlich

Oder bei besonderen Therapieproblemen (s. u.)

Staging

Hoehn & Yahr (jährlich)

UPDRS (jährlich)

Spezielle diagnostische Methoden, die bei Erkrankungsbeginn vor dem 50. Lebensjahr notwendig werden können

Bestimmung von Kupfer und Coeruloplasmin im Serum und Bestimmung der Ausscheidung von Kupfer im 24-Stunden-Sammelurin.

3.2.3 L-Dopa-Test

Das Ansprechen auf L-Dopa gehört zu den bestätigenden diagnostischen Kriterien für eine idiopathische Parkinson-Erkrankung. Dies kann durch optimale Einstellung auf L-Dopa innerhalb weniger Tage oder durch den L-Dopa-Test geprüft werden. Der L-Dopa-Test (oder der seltener durchgeführte Apomorphin-Test) werden als spezielle neurologische Funktionstests bei Parkinson-Patienten eingesetzt, um festzustellen, ob ein Symptom L-Dopa-sensitiv ist und daher auf die nigrostriatale Funktionsstörung zurückgeht. Er kann zur Frühdiagnose und in jedem Stadium der Erkrankung indiziert sein, wenn unklare oder atypische Symptome auftreten.

Durchführung des L-Dopa-Tests (oder des Apomorphin-Tests)

ggf. Vorbehandlung mit Domperidon 3x20 mg (nicht Metoclopramid) über 24 std. (Mindestens aber 30 mg ca. 1 Stunde vor der L-Dopa-Gabe).

Gabe der 1,5fachen Morgendosis L-Dopa plus DDCI (Dopa-Decarboxylase-Inhibitor) p.o., bei de-novo Patienten Gabe von 100 mg oder 200 mg L-Dopa.

Alternativ ist die Gabe von Apomorphin möglich (50 µg/ kg KG s.c.) was wegen z. T. erheblicher Nebenwirkungen jedoch besondere Erfahrungen des Arztes voraussetzt.

Bewertung des L-Dopa-Tests oder des Apomorphin-Tests Als Messparameter wird der Teil III der "Unified Parkinson's Disease Rating Scale" (UPDRS) vor und ½ Std. nach Medikamenteneinnahme (am besten zum Zeitpunkt des besten ‚ON‘ (nach Meinung von Patient und Arzt) herangezogen.

Hinweise zur Interpretation

Ein positiver Test (>30% Verbesserung der UPDRS III-Scores) stützt, beweist jedoch nicht die klinische Diagnose eines IPS, sondern die Dopa-Sensitivität eines bestimmten Zielsymptoms. Bei sehr ausgeprägter Verbesserung (>50%iger Verbesserung) ist mit größter Wahrscheinlichkeit von einer idiopathischen Parkinson-Krankheit auszugehen

Das Symptom Tremor muss nicht auf den L-Dopa-Test ansprechen, obwohl ein IPS vorliegen kann

Trotz eines negativen Tests kann sich bei einem Teil zuvor unbehandelter Parkinson-Patienten eine L-Dopa-Langzeitbehandlung als effektiv erweisen.

3.2.4 Funktionelle bildgebende Verfahren: SPECT

Der Einsatz der prä- (FP-CIT-) und postsynaptischen (IBZM-) SPECT-Techniken kann eine ätiologische Zuordnung eines PS im Frühstadium erleichtern. Es kann bei besonderen diagnostischen Problemen und nach Durchführung eines L-Dopa-Tests indiziert sein und sollten von spezialisierten Neurologen indiziert werden.

3.2.5 Autonome Testung

Bei V.a. MSA oder klinischen Symptomen, die für eine autonome Störung sprechen, ist die Durchführung spezieller Tests indiziert.

Posturale Hypotension: Nachweis mit dem Schellong-Test (Blutdruckmessung im Stehen und Liegen). Pathologisch ist ein systolischer Blutdruckabfall von mehr als 20 mmHg im Stehen. Bei speziellen Problemen kann eine Untersuchung mit dem Kipptisch sinnvoll sein.

Urodynamische Untersuchung: Indiziert bei klinisch manifesten Blasenstörungen bei Parkinson-Syndromen.

3.2.6 Fakultative Zusatzdiagnostik

Eine Reihe fakultativer Tests sind bei besonderen differentialdiagnostischen Fragestellungen indiziert.

Sphinkter-EMG. Häufig chronisch neurogene Schädigung (Degeneration spezialisierter Vorderhornneurone, die die gestreifte Muskulatur der externen Blasen- und Rektumsphinkteren versorgen). Kommt am häufigsten bei der PSP und der MSA vor. Die Indikation und Durchführung erfordert spezielle Erfahrung.

Quantitative Tremormessung

Habituation des Blink-Reflex

Habituation der auditorischen Schreck-Reaktion

Long-latency-Reflexe der Handmuskulatur

Sympathische Hautantwort

Riechtest

Sonographie

Therapie

4.1. Therapieziele

Die Therapie der Parkinson-Krankheit sollte rechtzeitig, altersgerecht und effizient beginnen. Je nach Alter, Erkrankungsdauer, sozialer Situation können folgende Therapieziele relevant werden:

Therapie von motorischen, autonomen, kognitiven und kommunikativen sowie psychiatrischen Symptomen der Erkrankung (Impairment),

Erhaltung der Selbstständigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)

Verhinderung/Verminderung von Pflegebedürftigkeit

Erhaltung der Selbstständigkeit in Familie und Gesellschaft (soziale Kompetenz)

Erhaltung der Berufsfähigkeit

Erhalt/Wiedergewinnen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Vermeidung von sekundären orthopädischen und internistischen Begleiterkrankungen

Verhinderung/Behandlung von motorischen und nicht motorischen Komplikationen

Vermeidung von dopaminergen Nebenwirkungen

4.2 Medikamentöse Behandlung

Für die medikamentöse Behandlung des IPS stehen zahlreiche Medikamente zur Verfügung.

4.2.1 L-Dopa

L-Dopa (immer in fester Kombination mit einem Decarboxylase-Inhibitor) ist das wirksamste Medikament für die Behandlung des IPS. Diese Aussage ist durch jahrelange klinische Erfahrung und durch mehrere Vergleichsstudien zwischen L-Dopa und Dopaminagonisten belegt. L-Dopa ist als Monotherapie auch anderen Parkinson-Medikamenten (Amantadin, Anticholinergika, Dopaminagonisten) in seiner symptomatischen Wirkung überlegen (↑). L-Dopa verzögert jedoch nach heutigem Kenntnisstand nicht die Krankheitsprogression und trägt möglicherweise zur Entstehung von Therapiekomplikationen (insbesondere Dyskinesien) bei. Andererseits gilt als gesichert, dass durch die Einführung der L-Dopa-Therapie die Lebenserwartung von Parkinson-Patienten durch die Vermeidung krankheitsbedingter Komplikationen deutlich gestiegen ist.

4.2.2 Dopaminagonisten

Derzeit stehen in Deutschland 8 Dopaminagonisten (5 Ergot- und 3 Non-ergot-Derivate) für die Behandlung des IPS zur Verfügung (Tab. 4.1). Die Wirksamkeit in der symptomatischen Monotherapie ist in methodisch ausreichenden placebo-kontrollierten Studien zumindest für die neueren Präparate gezeigt (↑↑). Auch eine Wirksamkeit in der frühen Kombinationstherapie mit L-Dopa bei gleichzeitigem L-Dopa-sparendem Effekt und eine Besserung von L-Dopa assoziierten Fluktuationen bei der späten Kombinationstherapie ist durch Studien zumindest für einige der Präparate belegt (↑↑). Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine initiale Behandlung mit Dopaminagonisten im Vergleich zu einer L-Dopa-Monotherapie zu geringeren Dyskinesien im Verlauf von max. 5 Jahren führt (↑↑). Für eine Verlangsamung des Krankheitsverlaufs durch eine Agonistentherapie gibt es zwar erste Hinweise, aber derzeit keine ausreichenden Belege (↔).

Tab. 4.1: Pharmakologische Charakteristika von Dopaminagonisten (aus Oertel und Schulz, 2003)

Substanz	Gruppe	HWZ [h]	Elimination
Apomorphin	Non-ergot	0.5	
Bromocriptin	Ergot	6	Hepatisch
Cabergolin	Ergot	65	Hepatisch
alpha-Dihydroergocriptin	Ergot	15	Hepatisch
Lisurid	Ergot	2-3	Hepatisch / renal
Pergolid	Ergot	7-16	Hepatisch / renal
Pramipexol	Non-ergot	8-12	Renal
Ropinirol	Non-ergot	6	Renal

Wegen des möglichen Auftretens von Somnolenz und plötzlichem Einschlafen müssen Patienten bei einer Therapie mit Non-ergot-Derivaten darüber unterrichtet werden, beim Führen von Kraftfahrzeugen während der Behandlung Vorsicht walten zu lassen. Patienten, die über Somnolenz und/oder plötzlichem Einschlafen berichten, müssen angewiesen werden, kein Kraftfahrzeug zu führen. Diese Maßnahmen gelten bis die wiederkehrenden Schlafereignisse nicht mehr auftreten.

4.2.3 COMT-Inhibitoren

In Deutschland ist nur der COMT-Inhibitor Entacapone erhältlich. Die Wirksamkeit dieses Medikaments in der Behandlung von Fluktuationen ist durch Studien belegt (↑). Eine Verhütung oder eine Verzögerung des Auftretens von Wirkungsfluktuationen durch Behandlung von Patienten mit stabiler

L-Dopa-Antwort mit COMT-Hemmern ist bislang nicht belegt. Diesbezügliche Studien werden derzeit durchgeführt (vgl. 4.3.3.1).

4.2.4 MAO-B-Hemmer

MAO-B-Hemmer sind wirksam in der symptomatischen Therapie des IPS im frühen Stadium (↑), allerdings ist der Effekt gering. Zur Wirksamkeit von MAO-B-Hemmern in der Kombinationstherapie mit L-Dopa oder in der Behandlung von motorischen Fluktuationen liegen keine ausreichenden kontrollierten Studien vor. Allerdings spricht die klinische Erfahrung für einen milden positiven Effekt (↔).

4.2.5 NMDA-Antagonisten

4.2.5.1 Amantadin

Die Wirksamkeit des NMDA-Antagonisten Amantadin in der symptomatischen Behandlung des IPS sowohl als Monotherapie als auch in der Kombination mit anderen Medikamenten ist durch Studien belegt (↑). Amantadin reduziert (zumindest kurzfristig) L-Dopa-assoziierte Dyskinesien (↑). Amantadin wird zu über 90% unverändert renal eliminiert. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann es zur Akkumulation und zu vermehrten Nebenwirkungen kommen. Amantadin-HCl wird schneller resorbiert und erreicht höhere Spitzenkonzentrationen als Amantadinsulfat, das verzögert aufgenommen wird. Entsprechend unterscheiden sich die Dosierungsempfehlungen (s. 4.3.1.1).

4.2.5.2 Budipin

Das neben anderen Effekten auf monoaminerge Systeme ebenfalls NMDA-antagonistisch wirkende Budipin hat sich besonders in der Behandlung des Tremors bewährt. Die Nebenwirkung der QT-Zeit-Verlängerung beinhaltet jedoch die Gefahr lebensgefährlicher Herzrhythmusstörungen und erfordert engmaschig dokumentierte kardiologische Kontrollen (s. 4.3.4.1).

4.2.6 Anticholinergika

Die Anticholinergika sind die ältesten Parkinson-Medikamente. Daher liegen gut kontrollierte Studien nicht vor. Trotz fehlender Studien sind Anticholinergika insbesondere bei vorherrschendem Ruhetremor als klinisch nützlich einzustufen, wobei jedoch zentrale und periphere anticholinerge Nebenwirkungen die Anwendbarkeit beschränken. Der Ruhetremor kann in der Regel auch durch die unten dargestellte dopaminerge Standardtherapie ausreichend behandelt werden. Nur wenn dies nicht der Fall ist, sollten Anticholinergika unter Beachtung ihres besonderen Nebenwirkungsprofils eingesetzt werden. (s. 4.3.4.1)

4.3 Praktische Therapie

Indikation zur medikamentösen Therapie:

Eine symptomatische dopaminerge Therapie sollte dann eingeleitet werden, wenn sich aus der motorischen Symptomatik

eine signifikante Beeinträchtigung im Beruf oder den wesentlichen Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)

oder

soziale Einschränkungen

oder

eine signifikante Minderung der Lebensqualität ergibt.

Es gibt keine zuverlässigen Daten, die beweisen, dass ein späterer Behandlungsbeginn die Entwicklung von Behandlungskomplikationen hinauszögert. Wenn die grundsätzlich Entscheidung zur *Therapieeinleitung* getroffen ist, so muss die Wahl der *Therapiestrategie* in jedem Fall individuell unter Berücksichtigung von Alter und Komorbidität getroffen werden. Für eine initiale Behandlung mit Dopaminagonisten spricht die verminderte Häufigkeit und Schwere von motorischen Spätkompli-

kationen im Verlauf im Vergleich zu einer L-Dopa Therapie. Andererseits besitzen Agonisten jedoch ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil als L-Dopa insbesondere bei älteren und multimorbiden Patienten.

4.3.1 Initiale Therapie bei Patienten unter 70 Jahre) ohne wesentliche Komorbidität () Gemeint ist das "biologische" Alter, das durchaus vom kalendarischen Alter abweichen kann.)

4.3.1.1 Therapieeinleitung

a. Standardtherapie: Monotherapie mit einem Dopamin-Agonisten

Die Monotherapie mit einem Dopaminagonisten ist die Therapie der ersten Wahl. Auf die Frage, welcher Dopaminagonist eingesetzt werden soll, kann keine verbindliche Antwort gegeben werden. Wirksamkeit und Verträglichkeit können interindividuell stark variieren. Praktische Gesichtspunkte, wie die Möglichkeit zur einmal-täglichen Gabe bei jungen berufstätigen Patienten oder die Wahl eines Agonisten mit kürzerer Halbwertszeit mit dem Ziel der besseren Steuerbarkeit bei älteren Patienten können ausschlaggebend sein (vgl. Tab. 4.1).

Raynaud-Syndrom und Pleura- und Retroperitonealfibrosen sind Ergot-spezifische Nebenwirkungen, die übrigen, häufigeren Nebenwirkungen wie Übelkeit, orthostatische Dysregulation und Psychose sind allen Agonisten gemeinsam.

Tagesmüdigkeit und Beinödeme können bei Ergot- wie bei Nicht-ergot-Derivaten limitierend sein. Ein Wechsel zu einem Präparat aus der jeweils anderen Gruppe kann sinnvoll sein.

Zu Dosierungsrichtlinien und Äquivalenzdosen s. Tab. 4.2 und 4.3.

Tab. 4.2: Dosierungsrichtlinien für die orale Therapie mit Dopaminagonisten

Im Einzelfall kann nach Abwägung von Wirksamkeit und potentiellen Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen die vom Hersteller vorgesehene Maximaldosis von Dopaminagonisten insbesondere bei jüngeren Patienten auch überschritten werden.

Substanz	Beginn	Wöchentl. Steigerung	Erhaltungsdosis	[=Gesamtdosis]	Erfahrungen bis
Bromocriptin	1,25 mg	1,25 - 5 mg	3 x 2,5 - 10 mg	7,5 - 30 mg	50 - 60 mg
Cabergolin	0,5 - 1 mg morgens	1 mg	1 x 3 - 6 mg	3 - 6 mg	6 - 14 mg
alpha-Dihydroergocryptin	2 x 5 mg	5 mg	3 x 20 - 40 mg	60 - 120 mg	60 - 120 mg
Lisurid	0,1 mg abends	0,1 - 0,2 mg	3 x 0,4 - 1 mg	1,2 - 3 mg	5 mg
Pergolid	0,05 mg abends	0,05 mg ab 0,75 mg: 0,25 mg	3 x 0,5 - 1,5 mg	1,5 - 5 mg	5 - 12mg
Pramipexol	3 x 0,088 mg	2. Woche: 3 x 0,18 mg 3. Woche: 3 x 0,35 mg weiter wöchentl. um 3 x 0,18 mg	3 x 0,35 - 0,7 mg	1,05 - 2,1 mg	3,5 - 5 mg
Ropinirol	1 mg morgens	1 mg ab 6 mg: 1,5 - 3 mg	3 x 3 - 8 mg	6 - 24 mg	16 - 40 mg

Tabelle 4.3: Äquivalenzdosen

Die angegebenen Äquivalenzdosen beruhen auf klinischer Erfahrung und sind als grober Anhaltspunkt zu verstehen und können im Einzelfall erheblich von den angegebenen Dosen abweichen. Außerdem ist zu beachten, dass die Dosis-Wirkungsbeziehung nicht über den gesamten Dosierungsbereich linear ist.

Äquivalenzdosen (klinische Erfahrung)	Einzeldosis
L-Dopa	100 mg
Apomorphin	3 - 5 mg (40 - 50 µg/kg)
Bromocriptin	10 - 15 mg
Cabergolin	2 mg
alpha-Dihydroergocriptin	20 - 40 mg
Lisurid	1 mg
Pergolid	1 mg
Pramipexol	0.7 - 1 mg (freie Base)
Ropinirol	3 - 5 mg

b. Alternativtherapie wenn ein besonders schneller Therapieeffekt benötigt wird

Wird ein besonders rascher Therapieeffekt benötigt, (z. B. bei Gefahr des Arbeitsplatzverlustes), so kann die Behandlung im Einzelfall auch mit L-Dopa begonnen werden (Durchführung 4.3.2).

Nach maximal 4 bis 6 Wochen Beginn einer zusätzlichen Dopaminagonisten-Therapie und Reduktion der L-Dopa auf minimal benötigte Dosierung.

c. Alternativtherapie bei milder Symptomatik

Bei geringgradig ausgeprägten Symptomen kann der Beginn einer dopaminetischen Therapie häufig hinausgezögert werden durch:

Monotherapie mit **Amantadin**

100 mg morgens

Steigerung: 100 mg alle 3 Tage

Gesamtdosis: bis 400 mg (Amantadin-HCl) oder bis 600 mg (Amantadinsulfat).

Die letzte Amantadindosis sollte nicht nach 16 Uhr eingenommen werden.

Monotherapie mit **Selegilin**

5 mg morgens als Einzeldosis.

Bei mangelnder Wirksamkeit einer dopaminergen Therapie sollte immer die Diagnose nochmals überprüft und ein atypisches Parkinson-Syndrom (meist MSA oder PSP) nach Möglichkeit ausgeschlossen werden.

4.3.1.2 Erhaltungstherapie

a. Dopaminagonisten-Monotherapie

Eine Monotherapie mit Dopaminagonisten kann im günstigen Fall über Jahre zufriedenstellend sein. Ausreichende Dosierungen (s. Tab. 4.2) müssen erzielt werden.

b. Kombinationstherapie

Bei unzureichender Wirkung einer Monotherapie mit Dopaminagonisten oder Unverträglichkeit bevor eine ausreichende Dosis erreicht wurde, wird zur weitergeführten Agonistentherapie eine Kombinationstherapie mit L-Dopa eingeleitet (Eindosierung s. 4.3.2). Ziel ist die ausreichende symptomatische Behandlung bei möglichst geringer L-Dopa-Dosis.

Ob und in welchem Umfang zu dieser dopaminergen Basis-Kombinationstherapie im Stadium einer stabilen Therapieantwort ohne Fluktuationen weitere Medikamente zur Behandlung der motorischen Parkinson-Symptomatik hinzugefügt werden sollen, muss im Einzelfall entschieden werden. Eine Poly-Pharmakotherapie sollte nach Möglichkeit vermieden werden.

4.3.2 Initiale Therapie bei Patienten über 70 Jahre* oder multimorbiden Patienten jeder Altersgruppe (* Gemeint ist das "biologische" Alter, das durchaus vom kalendarischen Alter abweichen kann).

4.3.2.1 Therapieeinleitung

a. Standardtherapie: Levodopa-Monotherapie

Beginn:	50 mg L-Dopa morgens
Steigerung:	50 mg alle 3 Tage
Gesamtdosis:	3 - 4 x 100 - 200 mg

Die Dosis sollte üblicherweise 600 mg nicht überschreiten

b. Alternativtherapie bei milder Symptomatik

Bei geringgradig ausgeprägten Symptomen kann der Beginn einer dopamimetischen Therapie manchmal hinausgezögert werden durch die nachfolgenden Medikamente.

Monotherapie mit **Amantadin**

100 mg morgens

Steigerung: 100 mg alle 3 Tage

Gesamtdosis: bis 400 mg (Amantadin-HCl) oder bis 600 mg (Amantadinsulfat)

Die letzte Amantadindosis sollte nicht nach 16 Uhr eingenommen werden.

Monotherapie mit **Selegilin**

5 mg morgens als Einzeldosis.

Besonders bei multimorbiden Patienten ist jedoch das nicht unerhebliche Nebenwirkungspotential beider Medikamente zu beachten.

Bei mangelnder Wirksamkeit einer dopaminergen Therapie sollte immer die Diagnose nochmals überprüft und ein atypisches Parkinson-Syndrom (meist MSA oder PSP) nach Möglichkeit ausgeschlossen werden.

c. Erhaltungstherapie

Bei älteren und multimorbiden Patienten sollte eine Monotherapie mit L-Dopa fortgesetzt werden, solange eine keine Wirkungsfuktuationen oder andere Therapiekomplicationen auftreten (s.u.).

In allen Therapiesituationen obsolet sind

L-Dopa ohne Decarboxylasehemmer

COMT-Hemmer als Monotherapie

Anticholinergika bei alten oder kognitiv eingeschränkten Patienten

4.3.3 Therapie bei Auftreten von Wirkungsfluktuationen

4.3.3.1 Hypokinetische Wirkungsfluktuationen

a. Definition der hypokinetischen Wirkungsfluktuationen

Wearing off / end-of-dose Akinese

Die häufigste und im Verlauf am frühesten auftretende Form der Wirkungsschwankungen ist ein Nachlassen der Medikamentenwirkung ca. 4 - 6 Std. nach Einnahme ("wearing-off/end-of-dose Effekt"). Dieses Phänomen manifestiert sich am häufigsten als:

nächtliche Akinese

frühmorgentliche Akinese vor der ersten Medikamenteneinnahme

nachmittägliche Akinese

Im weiteren Krankheitsverlauf können andere Formen der Fluktuation der Beweglichkeit auftreten:

"on-off"

Darunter versteht man einen sehr raschen Wirkungsverlust (mit oder ohne zeitlichen Bezug zur Medikamenteneinnahme), der akzentuiert werden kann durch Resorptionsprobleme bei Nahrungsaufnahme. Die Beweglichkeit kann ähnlich schnell wieder eintreten.

Freezing

Plötzliche Blockade des Gehens (häufig beim Passieren von Engstellen) oder Unfähigkeit der Ganginitiierung.

b. Therapie der hypokinetischen Wirkungsfluktuationen:

Wearing-off / end-of-dose Akinese

Folgende Maßnahmen sind einzeln oder in Kombination möglich:

Medikamenteneinnahme 30 - 60 min vor dem Essen zur Verbesserung der Resorption

zusätzliche Gabe eines Dopaminagonisten (bei L-Dopa Monotherapie) oder Erhöhung der Dopaminagonisten-Dosis (ggf. bei gleichzeitiger Reduktion der L-Dopa-Dosis)

zusätzliche Gabe eines COMT-Hemmers (200 mg zu jeder L-Dopa Dosis)

Erhöhung der Zahl der Tagesdosen bei gleichzeitiger Reduktion der Einzeldosis

zusätzliche Gabe von Selegilin

Umstellung auf L-Dopa Retardpräparationen (cave: Variable Resorption, daher schlechte Steuerbarkeit!)

bei frühmorgentlicher oder nachmittäglicher Akinese: lösliches L-Dopa

tagsüber proteinarme Kost

Bei weiterer Therapieresistenz und schwerer Behinderung Tiefenhirnstimulation.

paroxysmale "on-off"-Fluktuationen

zusätzlich zu o.g. Maßnahmen:

weniger, dafür höher dosierte L-Dopa-Einzeldosen (können in dieser Krankheitsphase günstiger sein, da jetzt der Effekt einer hohen Einzeldosis für den Patienten wesentlich besser voraussagbar ist)

Gabe von Apomorphin subkutan injiziert (intermittierende Injektionen oder kontinuierliche Infusion)

Auch diese Fluktuationen sprechen auf die Tiefenhirnstimulation an

Freezing

Behandlungsstrategien wie bei wearing-off-/end-of-dose-Akinesien.

physikalische Therapie: Gangschulung, Nutzung externer Stimuli (Musikalische Taktgeber, Antifreezing-Stock).

Beim seltenen "On-Freezing" ist es wichtig, keine weitere Steigerung der dopaminergen Stimulation vorzunehmen, sondern gelegentlich sogar eine Reduktion der Medikamente.

Die Tiefenhirnstimulation bessert nur die Freezing-Formen, die auch auf (höhere) Dosen von L-Dopa ansprechen.

4.3.3.2 Hyperkinetische Fluktuationen (dopaminerg induzierte Dyskinesien) a. Definition der hyperkinetischen Wirkungsfluktuationen

ON-Dyskinesien: treten bei relativ guter Beweglichkeit auf. Meist choreatische nicht schmerzhafte Dyskinesien

"peak dose-Dyskinesien"

"Plateau-Dyskinesien" (im on, sistieren mit Beginn der Off-Phase)

OFF-Dyskinesien: Treten bei niedriger dopaminerg Stimulation im OFF auf. Meist schmerzhafte) Dystonien. "early-morning"-Dystonie (häufigste Form, in den frühen Morgenstunden)

Biphasische Dyskinesien: Treten zu Beginn und/oder am Ende der On-Phase in Zeiten intermediärer Beweglichkeit und wechselnder dopaminerg Stimulation auf.

Oft dystone oder ballistische Dyskinesien oder repetitive Bewegungen der Beine oder Arme, die als sehr unangenehm empfunden werden.

b. Therapie der hyperkinetischen Wirkungsfluktuationen:

Choreatische "Peak-dose"- und "Plateau"-Dyskinesien

Manche Patienten ziehen es vor, längere Zeit im "on" zu verbringen, damit aber gleichzeitig vermehrt dyskinetisch zu sein. Diese Form der Dyskinesien spricht meist auf eine Reduktion der dopaminergen Stimulation an, was aber wegen verstärkter Akinese oft nicht toleriert wird. Wenn darüber hinaus eine Therapie der Dyskinesien erforderlich ist:

Dosisreduktion soweit möglich

Zusätzliche Gabe von Amantadin

zusätzliche Gabe eines COMT-Hemmers (z. B. Entacapon 200 mg zu jeder L-Dopa Dosis)

Zusätzliche Gabe eines Dopamin-Agonisten, gleichzeitige Reduktion der L-Dopa-Dosis.

cave: Initial kann es zunächst zu einer Verstärkung der Dyskinesien kommen. Erst bei (mittleren bis) hohen Dopaminagonisten-Dosen stellt sich im Verlauf eine Abnahme der Dyskinesien ein.

Falls gegeben, Reduktion oder Absetzen von Selegilin

Bei therapierefraktären on-Fußdystonien: Botulinumtoxin

Bei weiterer Therapieresistenz und schwerer Behinderung Tiefenhirnstimulation.

Off-Dystonien

Ziel ist es, die dopaminerge Stimulation zu steigern:

Dopaminagonist mit längerer Wirkdauer

Dopaminagonist zur Nacht

zusätzliche Gabe eines COMT-Hemmers (200 mg zu jeder L-Dopa Dosis)

lösliches L-Dopa in der Akutsituation(die Bewegungsstörung sistiert typischerweise, sobald der Patient im "on" ist)

Apomorphin s.c.

L-Dopa Retardpräparation zur Nacht

Amantadin

Anticholinergica

Ggf. erwägen:

Baclofen (5-40 mg/Tag)

lokale Injektion von Botulinumtoxin

(besonders bei off-Fußdystonien, aber auch gelegentlich bei Torticollis, Blepharospasmus, oder anderen dosisunabhängigen Dystonien)

Bei weiterer Therapieresistenz und schwerer Behinderung Tiefenhirnstimulation.

Biphasische Dyskinesien

Die dopaminerge Stimulation sollte hier relativ hoch und vor allem gleichmäßig sein, was oft durch dann hinzutretende ON-Dyskinesien begrenzt wird.

Höhere dopaminerge Gesamtdosis (Fraktioniertes L-Dopa oder Dopaminagonisten)

zusätzliche Gabe eines COMT-Hemmers (200 mg zu jeder L-Dopa Dosis)

Lösliches L-Dopa oder Apomorphin s.c. um die Dauer der biphasischen Dyskinesien kurz zu halten.

Bei weiterer Therapieresistenz und schwerer Behinderung Tiefenhirnstimulation.

4.3.4 Spezielle Behandlungsprobleme

4.3.4.1 Pharmakotherapie des Tremors

Zunächst Basistherapie wie oben beschrieben, bis die Symptome Akinese und Rigor ausreichend gebessert sind. Wenn dann noch ein therapiebedürftiger Tremor besteht, werden folgende Therapiemaßnahmen empfohlen:

Ruhetremor

Anticholinergika

<input type="checkbox"/> Biperiden	3 x 2 - 4 mg
<input type="checkbox"/> Bornaprin	3 x 2 - 4 mg
<input type="checkbox"/> Metixen	3 x 2,5 - 5(-10) mg
<input type="checkbox"/> Trihexyphenidyl	3 x 2 - 5 mg

Cave: Anticholinerge Nebenwirkungen, bes. kognitive Störungen bei älteren Patienten

NMDA-Antagonist

Budipin 3 x 10 - 3 x 30 mg

Cave: Wegen möglicher QT-Zeit-Verlängerung mit der Folge von lebensbedrohlichen ventrikulären Herzrhythmusstörungen ist eine kardiologische Mitbehandlung und eine regelmäßige Kontrolle des EKG erforderlich. Budipin ist nur über kontrollierte Verschreibung verfügbar und wird deswegen als Reservemedikament angesehen.

Falls Emotion oder psychologische Belastung den Ruhetremor deutlich verstärken, zusätzliche Gabe von

Beta-Blocker (Propranolol 3 x 20-80 mg)

Trizyklische Antidepressiva soweit auch eine antidepressive Behandlung erforderlich ist

Bei weiterer Therapieresistenz:

Clozapin 12,5 - 75 mg

Cave: Wegen möglicher reversibler Agranulozytose ist eine regelmäßige wöchentliche Kontrolle des Blutbildes notwendig.

(Reservemedikament! Einzelheiten s. Kapitel 4.3.4.5, dopamimetische Psychose)

Bei weiterer Therapieresistenz und schwerer Behinderung

Tiefenhirnstimulation

Ruhe- und Haltetremor:

Beta-Blocker Propranolol	3 x 20 - 80 mg
Primidon	25 - 250 mg/Tag, meist genügt abendliche Einnahme

Weitere Details der Tremorbehandlung werden in den Therapieleitlinien zum Tremor abgehandelt.

4.3.4.2 Akinetische Krise

Identifizierung des Auslösers:

Dehydrierung

Infekt

Einnahmefehler

Gabe von Neuroleptika

Störungen der Resorption

Ileus, Diarrhö, Gastroenteritis

Antibiotikagabe

Allgemeine Maßnahmen:

Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich

Ausreichende Kalorienzufuhr

Thromboseprophylaxe

Pneumonieprophylaxe

Dekubitusprophylaxe

Behandlung internistischer Grunderkrankungen und Komplikationen

Fiebersenkung

Durchbrechung der akinetischen Krise

Amantadin i.v.	
Dosis:	1 - 2 x 200 mg (über je 3 Stunden)
Maximal:	3 x 200 mg/d

L-Dopa per Magensonde, wobei sich die tägliche Dosis an der vorherigen Dosis orientiert. Auch bei Gaben über die Magensonde auf Interaktion mit Sondenkost achten.

Zusätzliche Option unter intensivmedizinischen Bedingungen:

Apomorphin s.c.	
Einmalige Bolusinjektion	2 - 10 mg
Wirkungseintritt:	10 - 15 min
Wirkungsdauer:	30 - 60 min
Weiterführung mit s.c. Dauerinfusion	
initiale Dosierung:	1 - 2 mg/h; 8 - 12 h Pause in der Nacht
Steigerung:	0,5 - 1 mg/h alle 12 h
maximalen Rate:	10 mg/h (=170 - 240mg/d)
Gleichzeitige Gabe von Domperidon:	
nicht notwendig, wenn dopaminerge Langzeittherapie.	

4.3.4.3 Medikamentös induzierte Psychose

Eine exogene, medikamenteninduzierte Psychose kann grundsätzlich durch alle Parkinson-Medikamente verursacht werden. Etwa 10 - 30 % aller Patienten mit einem Parkinson-Syndrom entwickeln visuelle Verkennungen bis Halluzinationen oder seltener auftretende paranoide Störungen während der Langzeittherapie. Psychotische Symptome kommen bei Patienten mit nicht-idiopathischem Parkinson-Syndrom häufiger vor als bei Patienten mit IPS.

Verwirrheitszustände mit Desorientiertheit sind vornehmlich bei Vorliegen einer Demenz oder unter Therapie mit Anticholinergika zu beobachten.

Psychotische Symptome treten in der Regel in der unten genannten zeitlichen Abfolge auf.

Schweregrade medikamentös induzierter psychotischer Erscheinungen

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Unruhiger Schlaf, lebhafte Träume2. Illusionäre Verkennungen3. Halluzinationen4. Paranoide Symptome5. Verwirrheitszustände |
|---|

Bereits beim Auftreten lebhafter Träume muss an eine beginnende medikamentös induzierte Psychose gedacht werden und kurzfristig eine sorgfältige Verlaufsbeobachtung erfolgen. Das Auftreten von illusionären Verkennungen/Pseudohalluzinationen erfordert die sofortige Einleitung folgender differenzierter Therapiemaßnahmen:

Allgemeine Maßnahmen

Suche nach akuter Zweiterkrankung

Hydratation und Elektrolyte des Patienten überprüfen, ggf. orale bzw. parenterale Gabe von Flüssigkeiten.

Frühzeitige antibiotische Behandlung bei febrilen Temperaturen und Verdacht auf bakteriellen Infekt.

Spezifische Maßnahmen

In jedem Fall muss eine individuelle Risikoabschätzung des therapeutischen Potentials der Parkinson-Medikation gegenüber dem Psychoserisiko erfolgen. In der Regel ist eine partielle Verschlechterung der Motorik eher zu tolerieren als eine manifest psychotische Symptomatik.

Reduktion von Anti-Parkinson-Medikamenten

Tritt eine Psychose erstmals im Rahmen einer Medikationsänderung auf, sollte zunächst die letzte Änderung der Medikation zurückgenommen werden.

Tritt die Psychose ohne vorherige Medikationsänderung auf, sollte eine Änderung der Medikation in der folgenden Reihenfolge durchgeführt werden:

Absetzen von Anticholinergika und trizyklischen Antidepressiva

Absetzen oder Reduktion von Selegilin, Amantadin, Budipin

Absetzen oder Reduktion Dopamin-Agonisten

Absetzen oder Reduktion von COMT-Hemmer.

Als letzte Maßnahme Reduktion von L-Dopa auf die niedrigstmögliche Dosierung

Warnung: Die abrupte Beendigung der o. g. Medikationen (besonders Anticholinergika, Amantadin oder trizyklische Antidepressiva mit einer anticholinergen Komponente) können in Einzelfällen zu einem Entzugssyndrom und zur Verschlechterung der Verwirrtheit führen. Bei plötzlichem Absetzen der Dopaminergika kann es zu einer starken Verschlechterung der Motorik kommen.

Therapie mit antipsychotischen Medikamenten

Antipsychotische Medikamente werden immer dann eingesetzt, wenn die Psychose durch Absetzen/Reduktion der Parkinson-Medikamente nicht hinreichend gebessert werden kann oder wenn es zu einer nicht tolerablen Verschlechterung der Motorik kommt. Zum Einsatz kommen bevorzugt atypische Neuroleptika.

Mehrheitlich wird derzeit Clozapin als Mittel der ersten Wahl zur Therapie medikamentös induzierter Psychosen bei Parkinson-Patienten empfohlen. Die gute Wirksamkeit von Clozapin ist durch mehrere Studien belegt, gleichzeitig kommt es nur in Ausnahmefällen zu einer Verschlechterung der Motorik. Die Tagesdosen liegen mit 12,5-100 mg/Tag für die Behandlung medikamentös induzierter Psychosen deutlich niedriger als die Dosen für die Behandlung der Schizophrenie. Offiziell ist Clozapin ist allerdings nur zur Therapie schizophrener Psychosen und wegen des Agranulocytoserisikos nur zur kontrollierten Verschreibung zugelassen.

Wegen der Restriktionen beim Einsatz von Clozapin, insbesondere wegen des Agranulocytoserisikos wird in jüngerer Zeit aus pragmatischen Gründen z. T. Quetiapin als Alternative eingesetzt. Verlässliche Studiendaten zur Wirksamkeit/Verträglichkeit von Quetiapin bei medikamentös induzierten Psychosen existieren derzeit nicht. In begrenztem Umfang vorliegende klinische Erfahrungen sind allerdings vielversprechend.

Die Verwendung von anderen sogenannten atypischen Antipsychotika wie Olanzapin, Risperidon, Sulpirid, Thioridazin oder auch Melperon und ähnlichen niederpotenten Neuroleptika wird nicht empfohlen, da diese Medikamente ausgeprägte akinetisch rigide Symptome, auch in niedrigen Dosen, hervorrufen können.

Praktisches Vorgehen:

Clozapin: Initiierung von 6,25 - 12,5 mg zur Nacht, wenn notwendig Dosissteigerung bis zu 100 (125) mg /d; 2/3 der Dosis zur Nacht, 1/3 über den Tag verteilt.

Quetiapin: 25 - 50 mg Quetiapin zur Nacht, Dosiserhöhung um 25 mg jeden 2. bis 3. Tag bis zu einem Maximum von 2 x 125 mg/d, unter EKG-Kontrolle.

Bei ungenügender Wirkung oder Auftreten eines extrapyramidalen Syndroms: Umstellung auf Clozapin.

Bei ausgeprägter Psychose, insbesondere bei ausgeprägter Halluzinose, Verwirrtheit oder delirantem Syndrom kann kurzfristig Clomethiazol gegeben werden.

Zur reinen Sedierung kann vorübergehend Lorazepam 0,5 - 1,0 mg verabreicht werden, das Risiko gelegentlich auftretender paradoxer Reaktionen ist zu beachten.

Kontraindiziert sind alle hochpotenten klassischen Neuroleptika, da diese bereits in geringen Dosen die akinetisch-rigiden Beschwerden erheblich verstärken können.

4.3.4.4 Depression

Die Häufigkeit depressiver Symptome liegt bei 20-40 % aller Patienten. Es besteht keine klare Korrelation zwischen dem Grad der motorischen Behinderung und der Ausprägung der depressiven Symptomatik. Die depressive Symptomatik kann somit auch nach Einleiten einer erfolgreichen dopamimetischen Therapie fortbestehen. Häufig wird deshalb eine zusätzliche antidepressive Therapie notwendig.

Zur Wirksamkeit von Antidepressiva liegen kontrollierte Studien kaum vor, so dass sich die Empfehlungen zum Einsatz von Antidepressiva überwiegend auf klinische Erfahrung gründen. Verwendet werden Antidepressiva aus den folgenden verschiedenen Substanzgruppen.

Trizyklische Antidepressiva: ↑

Amitriptylin (75 - max. 150 mg/d)

Doxepin (75 - max. 150 mg/d)

Desipramin (bis 100mg/d)

Nortriptylin (bis 150 mg/d)

Cave: Trizyklische Antidepressiva können wegen anticholinergischer Nebenwirkungen mit Psychoserisiko schlecht verträglich sein

SSRI's: ↔

Paroxetin (bis 40 mg/d).

Sertralin (bis 50 mg/d)

Anmerkung: SSRI's besitzen keine anticholinergen Nebenwirkungen:

Cave: SSRI's dürfen nicht zusammen mit MAO-B-Hemmern gegeben werden.

MAO-A Hemmer ↑

Moclobemid (600 mg/d)

Cave: Moclobemid (600 mg/d) darf nicht zusammen mit MAO-B-Hemmern gegeben werden.

Andere ↔

Mirtazapin (15-30 mg/d, in niedriger Dosierung, schlafanstoßende Wirkung)

Venlafaxin (bis 150 mg/d)

Reboxetin (bis 12 mg/d)

Kontraindiziert sind wie in der Psychotherapie alle herkömmlichen Neuroleptika, da diese bereits in geringen Dosen die akinetisch-rigiden Beschwerden verstärken können. Auch Lithium kann zu einer derartigen Verschlechterung führen.

4.3.4.5 Autonome Funktionsstörungen

Schwere autonome Störungen, die zu Beginn oder in einem frühen Erkrankungsstadium auftreten, sprechen gegen die Diagnose eines IPS und für eine MSA. Störende vegetative Symptome können sich jedoch auch bei Patienten mit IPS, dann meist erst im Erkrankungsverlauf entwickeln.

Orthostatische Hypotension

Eine orthostatische Hypotonie tritt häufig erst bei der Eindosierung von L-Dopa oder einem Dopaminagonisten erstmals auf. Bis zur Entwicklung einer Toleranz gegenüber der dopamimetischen Therapie werden folgende Maßnahmen empfohlen:

Domperidon 3 x 10 - 20 mg/d

Tragen von Kompressionsstrümpfen

Salzreiche Diät

Schlafen mit angehobenem Oberkörper in der Nacht

Vorsichtiges und langsames Aufstehen aus dem Liegen bzw. Sitzen

Bei Persistenz der Beschwerden oder Versagen der oben genannten Maßnahmen empfehlen wir:

Fludrokortison (0,05 bis 0,3 mg zur Nacht)

Therapien mit Ephedrin, Midodrin, Octreotid und Yohimbin zeigen keine konstant positiven Behandlungseffekte.

Blasenfunktion

Circa 60% der Patienten mit IPS leiden unter Blasenstörungen. Alters- und geschlechtsspezifische Ursachen müssen ebenfalls berücksichtigt werden. Zu den Blasensymptomen beim IPS zählen Harndrang, eine erhöhte Miktionsfrequenz sowie Nykturie. Die häufigste Form der Blasenstörung ist eine Detrusorhyperaktivität, die klinisch als Dranginkontinenz ohne Restharnbildung imponiert. Detrusorhypoaktivität ist bei Parkinson-Patienten selten und dann meist medikamentös durch Anticholinergika oder trizyklische Antidepressiva hervorgerufen. Eine ausgeprägte Inkontinenz bei IPS findet sich ebenfalls nur selten und ist allenfalls ein Symptom im deutlich fortgeschrittenen Stadium oder auf die Akinese zurückzuführen.

Therapie der Detrusorhyperaktivität

Oxybutynin 2 x 2,5 - 5 mg /d (unter Kontrolle des Restharns)

Therapie der Detrusorhypoaktivität

Ob Cholinergika, wie Carbachol oder Azetylcholinesterase-Inhibitoren (Galantamin, Donepezil, Rivastigmin) zu einer Verschlechterung der Parkinsonsymptome führen, wurde bisher nicht detailliert untersucht. Daher sollte die Anwendung dieser Medikamente mit Vorsicht erfolgen.

Bei ausgeprägter Restharnbildung (>150 ml)

Selbstkatheterisierung. In einem fortgeschrittenen Stadium kann ein Dauerkatheter oder suprapubischer Katheter notwendig werden.

Männliche Sexualfunktion

Häufig stellen Medikamente (Anticholinergika, trizyklische Antidepressiva, Beta-Blocker) die Ursache einer Störung der männlichen Sexualfunktion dar, sie tritt aber auch spontan auf. Eine früh im Verlauf auftretende Impotenz sollte allerdings den Verdacht auf eine Multisystematrophie lenken. Die häufigsten Beschwerden der männlichen Sexualfunktion sind Erektionsstörungen. Gelegentlich berichten Patienten über Besserung unter Therapie mit L-Dopa oder Dopamin-Agonisten. Diese Medikamente führen bei einem Teil der Patienten zu einer gesteigerter Libido.

Therapie der erektilen Dysfunktion

Yohimbin 2 mg eine Stunde vor Geschlechtsverkehr

Sildenafil 50 mg eine Stunde vor Geschlechtsverkehr

intracavernale Injektion von Papaverin

Penis Implantat

ggf. Versuch mit Apomorphin sublingual oder als subkutane Injektion

Gastrointestinale Funktionsstörungen

Neben Schluckstörungen ist die Entleerung des Magens bei Patienten mit IPS häufig verzögert. Eine Therapie mit L-Dopa, Dopaminagonisten, Anticholinergika, trizyklischen Antidepressiva, Amantadin und Antihistaminika kann dieses Symptom verstärken und zu verminderter Bioverfügbarkeit der Medikamente führen. Domperidon (3 x 10 - 20 mg/d) besitzt hierbei eine motilitätssteigernde Wirkung.

Circa 1/3 der unter 60jährigen und 2/3 der über 60jährigen sind von Erkrankungen der intestinalen Funktion, besonders Obstipationen, betroffen. Diese nehmen mit steigendem Alter zu. Anticholinergika und Amantadin verstärken Häufigkeit und Intensität der Obstipation.

Therapie der Obstipation

Steigerung der Einnahme von Flüssigkeiten und Ballaststoffen

Steigerung der körperlichen Aktivität

Polyethylenglykol (Macrogol), Beginn mit 1 bis 3 Beuteln/d. Nach einigen Wochen Reduktion auf einen halben bis einen Beutel/d

Sialorrhoe

Patienten mit IPS klagen häufig über Sialorrhoe, die durch die Akinese beim Schlucken hervorgerufen wird. Zur Besserung der Beschwerden empfehlen wir folgende Maßnahmen:

Optimierung der dopaminergischen Therapie, da L-Dopa und Dopaminagonisten die Sialorrhoe durch Behandlung der Akinese verbessern

Einsatz von Anticholinergika (z. B. Biperiden 2mg/d) oder peripher wirksamer Anticholinergika wie Atropin-Derivate (Scopolamin-Plaster), da sie die Speichelproduktion reduzieren

Bei Persistenz der Beschwerden: Bestrahlung der Speicheldrüsen oder lokale Injektionen von Botulinum Toxin

4.3.4.6 Nicht-medikamentöse Therapie

Die Empfehlungen zum Einsatz nichtmedikamentöser Therapiemaßnahmen sind durch Studienergebnisse nur schlecht belegt. Sie gründen sich überwiegend auf empirische Erfahrungswerte und auf einzelne, meist nicht kontrollierte Studien.

Diätetische Maßnahmen:

L-Dopa konkurriert bei der Aufnahme ins Blut und ins ZNS mit neutralen Aminosäuren um aktive Transportmechanismen in Darmwand und der Blut-Hirnschranke. Proteinreiche Nahrung kann zu verminderten Plasmaspiegeln von L-Dopa und einer verminderten zerebralen Verfügbarkeit führen. L-Dopa sollte daher immer zeitlich versetzt von der Mahlzeit (d. h. ½ - 1 h bevor oder 1 ½ - 2 h danach) eingenommen werden. Gegebenenfalls ist eine proteinarme Diät indiziert.

Ergänzend kann bei gestörter Motilität versucht werden, eine Verbesserung der Resorption über eine Steigerung der gastrointestinalen Motilität durch Domperidon zu erreichen.

Krankengymnastik:

Krankengymnastik ist ein wichtiger Bestandteil der Behandlung des Parkinson-Syndroms. Offene Studien weisen darauf hin, dass ein früher Beginn krankengymnastischer Übungsbehandlungen die Dosierungen der benötigten medikamentösen Therapie reduzieren.

Physikalische Therapie fördert die Beweglichkeit und beugt bei Patienten mit fortgeschrittenem Stadium Gelenkkontrakturen vor. Die Therapie soll weiterhin dazu dienen, krankheitsspezifische

Störungen der Bewegungsinitiierung und -ausführung sowie der Haltungsreflexe zu kompensieren. Die Patienten können z. B. durch die Nutzung externer Stimuli und Zeitgeber lernen, in freezing-Perioden das Gehen zu initiieren, indem sie sich selber durch lautes Zählen einen Rhythmus vorgeben. Weiterhin kann eine Gruppentherapie den Ausgleich für reduzierte soziale Kontakte fördern.

Logopädie:

Die Logopädie stellt eine wichtige Therapiemaßnahme zur Verbesserung der Sprechstörung bei Parkinson-Syndromen dar. Zu den charakteristischen Sprechstörungen zählen: ungenaue Artikulation, reduzierte und fehlende Modulation der Lautstärke sowie gestörte Sprechgeschwindigkeit. Ziel der Logopädie ist, die Muskeln für das Stimmvolumen, die Atemtechnik und die Artikulation zu trainieren. Bewusstes Wiedererlernen von Zeitabläufen während der Sprachproduktion und die besondere Beachtung der Artikulationsschärfe sind in diesen Therapien enthalten. Logopädie fördert daher die verbale Kommunikation der Patienten, welche Voraussetzung für die Erhaltung der sozialen Kontakte ist.

4.3.4.7 Stereotaktische Verfahren

Die Tiefenhirnstimulation hat die funktionelle neurochirurgische Behandlung von Bewegungsstörungen revolutioniert. Läsionelle Verfahren sind zwar schon lange bekannt. Sie können aber in der Regel nur einseitig und hauptsächlich gegen das Symptom Tremor eingesetzt werden. Operative Komplikationen und Nebenwirkungen, vor allem die Sprachstörung, sind häufiger als bei der Tiefenhirnstimulation und vor allem irreversibel.

Bei der tiefen Hirnstimulation werden Elektroden stereotaktisch implantiert, die mit einem unter dem Schlüsselbein implantierten Stimulator zur reversiblen und individuell anpassbaren symptomatischen Behandlung verbunden werden. Alle vier Kernsymptome der Parkinson-Krankheit können durch die tiefe Hirnstimulation (tHS) beeinflusst werden. Einzelsymptome wie ein Freezing oder eine Parkinson-Dysarthrie sprechen manchmal schlechter an. Das Verfahren ist für die Behandlung der Parkinson-Krankheit zugelassen. Seit Einführung dieser neuen Behandlungsmethode werden die läsionellen Verfahren nur noch für Sonderindikationen durchgeführt. Stimulationsort ist meist der Nucleus subthalamicus. Der Stimulationsort Globus pallidus internus oder Nucleus ventralis intermedialis des Thalamus werden nur bei besonderen Fällen empfohlen und ist durch die speziellen Zentren zu indizieren.

Die Letalität oder bleibende schwere Morbidität der Operation liegt zentrumsspezifisch zwischen 0,5% und 3 %. Perioperative reversible Komplikationen liegen unter 5 %. Psychiatrische, in der Regel passagere, Nebenwirkungen sind häufiger. Psychosoziale Anpassungsstörungen in der postoperativen Periode ebenfalls.

Indikationen für die Behandlung mit der tHS sind gegeben vor allem bei Patienten mit idiopathischen Parkinson-Syndrom und

mit anders nicht behandelbaren hypokinetischen oder hyperkinetischen Fluktuationen,

mit medikamentös nicht einstellbarem Tremor

oder bei Patienten, die wegen Psychosegefahr nicht ausreichend mit Dopaminergika behandelt werden können

Die bislang geringen Erfahrungen bei Patienten mit nicht-idiopathischen Parkinson-Syndromen (MSA, PSP etc.) sind negativ, weshalb diese Patientengruppen ausgeschlossen werden.

Voraussetzungen für die Operation sind:

Die Zielsymptome müssen nachgewiesenermaßen Dopa-sensitiv sein (formaler, ggf. wiederholter L-Dopa-Test erforderlich).

Es muss eine schwere und objektive Beeinträchtigung bestehen.

Schwere Allgemeinerkrankungen und eine Demenz müssen ausgeschlossen sein.

Neurochirurgische Kontraindikationen (ausgeprägte Hirnatrophie, Blutungsneigung) müssen ausgeschlossen werden.

Durch Dopaminergika induzierte Psychosen sind keine Kontraindikation.

Die Abklärung der OP-Indikation und die nachfolgende Beratung des Patienten und des betreuenden Neurologen ist eine verantwortungsvolle interdisziplinäre neurologisch-neurochirurgische Aufgabe, die

stationär erfolgen muss und spezieller Erfahrung bedarf. Mit (ggf. mehrfachen) L-Dopa-Tests kann festgestellt werden, ob die für den individuellen Patienten störendsten Symptome dopasensitiv sind. Nur die Symptome werden gebessert, die auch auf L-Dopa ansprechen. Das perioperativ betreuende Team aus Neurochirurgen und Neurologen muß den Patienten und seine wichtigsten Symptome genau kennen, um über die beste Elektrodenplatzierung entscheiden zu können.

Anhang:

Der folgende Abschnitt behandelt neurodegenerative Erkrankungen, die ein Parkinson-Syndrom als Teilsymptomenkomplex führen.

5.1 Andere Degenerative Erkrankungen

Die folgenden aufgelisteten Krankheitsbilder stellen eigenständige Entitäten mit extrapyramidalmotorischer Störung dar, bei denen zusätzliche, über ein PS hinausgehende, neurologische Symptome vorliegen.

Multisystem-Atrophien (MSA)

Progressive Supranukleäre Blickparese ("progressive supranuclear palsy", PSP)

Kortikobasale Degeneration (CBD)

Demenz vom Lewy-Körper-Typ ("diffuse Lewy body disease", DLBD)

Sämtliche unten angegebenen Therapieempfehlungen beruhen auf Ergebnissen von Pilotstudien, die weder placebokontrolliert, noch randomisiert, noch prospektiv durchgeführt worden sind sowie auf empirischen Erfahrungswerten.

Da die medikamentöse Behandlung bei allen Krankheiten häufig nur eine geringe Wirksamkeit zeigt, sollten auf jeden Fall ergänzende Maßnahmen mit Physiotherapie, Ergotherapie, Logotherapie und psychosoziale Maßnahmen ergriffen werden.

5.1.1 Multisystematrophie, Parkinson-Typ (MSA-P) oder cerebellärer Typ (MSA-C)

Diagnosekriterien

Folgende Diagnosekriterien wurden 1999 nach einer Internationalen Konsensuskonferenz publiziert (Gilman u. Mitarb.):

Tabelle: Klinische Bereiche (I-IV), Symptome (A) und Kriterien (B) bei der Diagnose MSA (*frei übersetzt*) I. Autonome und Blasendysfunktion

A. Autonome und Blasensymptome

Orthostatische Hypotonie (≤ 20 mm Hg systolisch oder ≤ 10 mm Hg diastolisch)

Blaseninkontinenz oder unvollständige Blasenentleerung

B. Kriterium für autonomes Versagen oder Blasendysfunktion in MSA

Orthostatischer Abfall des Blutdrucks (≥ 30 mm Hg systolisch oder ≥ 15 mm Hg diastolisch) oder Blaseninkontinenz (persistierende unwillkürliche inkomplette oder komplette Blasenentleerung begleitet von einer erektilen Dysfunktion in Männern) oder beides

II. Parkinsonismus

A. Parkinson-Symptome

Bradykinese (Verlangsamung von Willkürbewegungen mit fortschreitender Abnahme der Geschwindigkeit und der Amplitude bei repetitiven Bewegungen)

Rigor

Posturale Instabilität (nicht verursacht durch primär visuelle, vestibuläre, cerebelläre oder propriozeptive Dysfunktion)

Tremor (Haltetremor, Ruhetremor oder beides)

B. Kriterium für Parkinsonismus in MSA

Bradykinese plus zumindest ein Symptom von 2.-4.

III. Cerebelläre Dysfunktion

A. Cerebelläre Symptome

Gangataxie (breitbasiger Stand mit Schritten unregelmäßiger Länge und Richtung)

Cerebelläre Dysarthrie

Extremitätenataxie

Anhaltender Blickrichtungsnystagmus

B. Kriterium für cerebelläre Dysfunktion in MSA

Gangataxie plus zumindest ein Symptom von 2.-4.

IV. Pyramidenbahndysfunktion

A. Pyramidenbahnzeichen

Zeichen nach Babinski mit Reflexsteigerung

B. Kriterium für Pyramidenbahndysfunktion in MSA

Pyramidenbahnzeichen werden nicht für die Kategorisierung der Diagnose MSA verwendet

Tabelle: Diagnostische Kategorien der MSA (*frei übersetzt*)

Diagnose	Symptome und Kriterien
mögliche MSA	1 erfülltes Kriterium plus 2 Symptome aus anderen klinischen Bereichen [*]
wahrscheinliche MSA	Kriterium für autonomes Versagen oder Blasendysfunktion erfüllt plus Parkinsonismus mit fehlendem / geringem Ansprechen auf L-Dopa oder cerebelläre Dysfunktion
definitive MSA	Pathologischer Nachweis einer hohen Dichte an glialen cytoplasmatischen Einschlüssen in Verbindung mit einer Kombination degenerativer Veränderungen im nigrostriatalen und olivopontocerebellären System

^{*}Falls das Kriterium Parkinsonismus erfüllt ist, kann ein fehlendes / geringes Ansprechen auf L-Dopa eines der noch erforderlichen zwei Symptome darstellen.

Medikamentöse Therapie

Eine eigenständige medikamentöse Behandlung ist nicht bekannt. Bei einem Teil der Patienten bessern aber, vor allem in der Initialphase, L-Dopa und Dopamin-Agonisten sowie Amantadin die extrapyramidalmotorische Symptomatik in begrenztem Umfang. Es existieren keine spezifischen Behandlungsverfahren für die Kleinhirnfunktionsstörungen und die Pyramidenbahnbeteiligung im Rahmen der MSA.

Im Gegensatz zu Patienten mit der Parkinson-Krankheit reagieren etwa zwei Drittel der MSA-Patienten nicht oder nur sehr gering auf eine Behandlung mit L-Dopa. Ein geringer Effekt ist in der Regel besser zu erkennen, wenn die Substanz abgesetzt wird. Das restliche Drittel zeigt eine mittlere bis gute Antwort auf L-Dopa. Etwa 10 % aller Patienten mit MSA berichten über eine Besserung der Symptome, wie sie sonst nur bei der Parkinson-Krankheit beobachtet wird. Jede Art von Reaktion auf L-Dopa nimmt in der Regel jedoch über 1 - 2 Jahre ab. Die Tatsache, dass bis zu einem Drittel aller Patienten mit MSA-P auf L-Dopa ansprechen, rechtfertigt es, in jedem Fall einen Therapieversuch mit einer ausreichenden Tagesdosis (bis 1000 mg) vorzunehmen. In sehr seltenen Fällen können MSA-Patienten, die auf eine adäquate Dosis von L-Dopa nicht reagieren, eine Besserung auf die Gabe von Dopaminagonisten erfahren. Um eine Verschlechterung der orthostatischen Hypotonie zu vermeiden, sollte das Eindosieren von L-Dopa oder Dopaminagonisten unter Domperidon-Schutz geschehen. Reagiert der Patient weder auf L-Dopa noch auf Dopaminagonisten kann Amantadin versucht werden. Bezüglich des Einsatzes anderer Antiparkinsonmittel gibt es keine empirische Grundlage. Cave: Alle Parkinsonmedikamente können die autonomen Funktionen verschlechtern.

Dopaminerg

L-Dopa, bis zu 1.000 mg/d

Beginn: 50 mg L-Dopa morgens Steigerung: 50 mg alle 3 Tage

Ggf. zusätzlich Dopamin-Agonist (s. o)

Wenn ≥ 6 Monate unwirksam, sollte Therapie abgebrochen werden

Amantadin

Amantadin 3 x 100 - 200 mg/d

Möglicherweise günstige Wirkung auf AtaxieAls Monotherapie oder Kombination mit L-Dopa oder Dopamin-Agonisten

Weitere *Maßnahmen*

Blepharospasmus

Botulinumtoxin A

Inspiratorischer Stridor

Botulinumtoxin A (in Einzelfällen)

Tracheostomie (bei ≤ 5 % aller MSA-Patienten erforderlich)

Symptomatische orthostatische Hypotension

Stützstrümpfe

Erhöhte Salzzufuhr

Schlafen mit erhöhtem Oberkörper

Langsames Aufstehen

Fludrocortison 1 - 3 x 0,1 mg/d

Midodrin 15 - 30 mg

Dranginkontinenz

Oxbutynin 2 - 3 x 2,5 - 5 mg/d

Regelmäßige Restharnkontrolle obligat.

5.1.2 Progressive supranukleäre Blickparese

Diagnosekriterien

Folgende Diagnosekriterien wurden nach einer internationalen Konsensuskonferenz 1996 publiziert (Litvan u. Mitarb. 1996):

Tabelle: Obligate Diagnosekriterien der PSP (frei übersetzt)

Mögliche PSP	Allmählich progressive Erkrankung mit Beginn nach dem 40. Lebensjahr Entweder vertikale supranukleäre Blickparese (nach oben oder unten) oder Verlangsamung der vertikalen Sakkaden und prominente posturale Instabilität mit Stürzen im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn Kein Hinweis auf eine andere Krankheit als Erklärung für die vorgenannten Symptome
Wahrscheinliche PSP	Allmählich progressive Erkrankung mit Beginn nach dem 40. Lebensjahr Vertikale supranukleäre Blickparese (nach oben oder unten) und prominente posturale Instabilität mit Stürzen im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn Kein Hinweis auf eine andere Krankheit als Erklärung für die vorgenannten Symptome
Definitive PSP	Klinisch mögliche oder wahrscheinliche PSP und histopathologische Zeichen einer typischen PSP

Symmetrische Akinese oder Rigidität, proximal mehr als distal

Abnormale Kopf- bzw. Nackenhaltung, insbesondere Retrocollis

Kaum oder nur geringes Ansprechen des Parkinsonismus auf eine L-Dopa-Therapie

Frühe Dysphagie und Dysarthrie

Früher Beginn einer kognitiven Beeinträchtigung mit dem Vorliegen von zumindest zwei der folgenden Symptome: Apathie, Beeinträchtigung des abstrakten Denkens, reduzierte verbale Flüssigkeit, Gebrauchs- oder Imitierungsverhalten, Frontalhirnzeichen

Medikamentöse Therapie

Maximal 10% der Patienten mit PSP profitieren von einer Behandlung mit L-Dopa oder Dopaminagonisten. Der Effekt ist in der Regel gering und nicht lange andauernd. Ähnlich ernüchternd sind die Ergebnisse mit Anticholinergika. In Einzelfällen wird eine leichte Abnahme der Beschwerden unter Amantadingabe beobachtet. Initial leichte bis mittelgradige Verbesserungen werden auch bei einem Teil der Patienten mit Amitriptylin beobachtet. Die Veränderungen können entweder nur einzelne klinische Symptome, wie die Okulomotorikstörung, andererseits aber das Gesamtbild betreffen. In jedem Fall erscheint diese Substanz für die Therapie der Affektinkontinenz und der psychomotorischen Verlangsamung geeignet.

Cave: Dopaminergika und Amantadin beinhalten ein erhebliches Psychoseisiko

Dopaminerg

L-Dopa, bis zu 1.000 mg/d

Beginn: 50 mg L-Dopa morgens

Steigerung: 50 mg alle 3 Tage

Ggf. zusätzlich Dopamin-Agonist (s. o)

Wenn ≥ 6 Monate unwirksam, sollte Therapie abgebrochen werden

Amantadin

Amantadin 3 x 100 - 200 mg/d

Als Monotherapie oder Kombination mit L-Dopa oder Dopamin-Agonisten

Antidepressiva

Amitriptylin 75 - max. 150 mg/d

ggf. SSRI's (Therapieempfehlung siehe unter 4.3.4.5)

Weitere Maßnahmen

Blepharospasmus

Botulinumtoxin A

Schwerer Dysphagie

Ernährung über gastroduodenale Sonde.

5.1.3 Cortikobasale Degeneration

Diagnosekriterien

Bislang sind noch keine allgemein akzeptierten Diagnosekriterien definiert worden.

Medikamentöse Therapie

Kontrollierte Studien zur Therapie der CBD sind bislang noch nicht durchgeführt worden. Die Krankheit kann in ihrem Verlauf nicht aufgehalten werden. Dennoch sollte versucht werden, einzelne Aspekte der Erkrankung symptomatisch zu behandeln. Als effektivstes Medikament stellte sich L-Dopa in Verbindung mit einem Decarboxylasehemmer heraus. Bei der Beurteilung des Therapieeffekts ist allerdings auf eine ausreichend hohe Dosierung von L-Dopa zu achten. Der Einsatz von Dopaminagonisten erscheint in der Therapie der CBD derzeit nicht gerechtfertigt.

Der Myoklonus besserte sich in etwa 23% der Fälle auf die Gabe von Benzodiazepinen, d. h. üblicherweise von Clonazepam. Betablocker wie Propranolol können den Aktions-/Haltetremor im Frühstadium leicht bessern, ihre Wirkung nimmt jedoch mit fortschreitender Erkrankung ab, insbesondere wenn der Tremor durch einen Myoklonus überlagert wird.

Dopaminerg

L-Dopa, bis zu 1.000 mg/d

Beginn: 50 mg L-Dopa morgens

Steigerung: 50 mg alle 3 Tage

Wenn ≥ 6 Monate unwirksam, sollte Therapie abgebrochen werden

Benzodiazepine bei Myokloni

Clonazepam-Versuch 2 - 6 mg/d

Betablocker bei Aktions-/Haltetremor

Propranolol-Versuch 80 - 120 mg/d, Maximaldosis 320 mg/d

Dystonie

Botulinumtoxin A (Bei schmerzhaften Arm- und Handdystonien effizient)

Baclofen-Versuch 40 mg/d (Senkung des Muskeltonus)

5.1.4 Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLBD)

Hinsichtlich ausführlicher Informationen zur Diagnose und Therapie der Demenz vom Lewy-Körper-Typ verweisen wir auf die Leitlinie "Diagnose und Therapie der Alzheimer-Demenz und der Demenz mit Lewy-Körperchen".

Medikamentöse Therapie

Die motorische Beschwerdesymptomatik im Rahmen des Parkinson-Syndroms spricht meist initial gut auf dopaminerge Therapie an. Aufgrund der Gefahr des Auftretens bzw. der Entgleisung der psychotischen Symptomatik sollte L-Dopa (ggf. in Kombination mit einem COMT-Hemmer) den Dopaminagonisten vorgezogen werden.

Kognitive Funktionen und Halluzinationen können sich bei der DLBD unter Cholinesterase-Hemmern bessern. Zur Behandlung der Halluzinationen stehen atypische Neuroleptika zur Verfügung. Konventionelle Neuroleptika dürfen bei Patienten mit DLBD aufgrund der Gefahr extrapyramidaler Krisen nicht eingesetzt werden.

Motorik

Dopaminerg	
L-Dopa	
Beginn:	50 mg L-Dopa morgens
Steigerung:	50 mg alle 3 Tage
Gesamtdosis:	3 - 4 x 100 - 200 mg

Ggf. in Kombination mit einem COMT-Hemmer (Entacapon 200 mg zu jeder L-Dopa Dosis)

Demenz

Cholinesterasehemmer

Rivastigmin	6-12 mg/d
Donepezil	5-10 mg/d
Galantamin	8-16 mg/d

Halluzinationen

Atypische Neuroleptika

Clozapin: 6,25-50 mg/d

Quetiapin: 25-150 mg/d

Cave: Andere Neuroleptika verstärken oft die akinetisch-rigide Symptomatik dramatisch.

Skalen

UPDRS

I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung

Intellektuelle Einschränkung

0. Keine.
1. Leicht. Vergesslichkeit mit teilweiser Erinnerung an Ereignisse und keine anderweitigen Schwierigkeiten.
2. Mäßiger Gedächtnisverlust mit Desorientierung und mäßigen Schwierigkeiten beim Meistern komplexer Probleme. Leichte, aber definitive Einschränkung zu Hause mit der Notwendigkeit einer gelegentlichen Hilfe.
3. Schwerer Gedächtnisverlust mit zeitlicher und häufig örtlicher Desorientierung. Schwere Einschränkung bei der Bewältigung von Problemen.
4. Schwerer Gedächtnisverlust, Orientierung nur zur Person erhalten. Kann keine Urteile fällen und keine Probleme lösen. Benötigt bei der persönlichen Pflege viel Hilfe. Kann nicht mehr alleine gelassen werden.

Denkstörungen

(als Folge von Demenz oder Medikamenten-Intoxikationen)

0. Keine.
1. Lebhaftige Träume.
2. "Gutartige" Halluzinationen mit erhaltener Einsicht.
3. Gelegentliche bis häufige Halluzinationen und Wahnvorstellungen; keine Einsicht; könnte sich störend auf die täglichen Aktivitäten auswirken.
4. Persistierende Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder floride Psychose. Kann sich nicht selbst versorgen.

Depression

0. Nicht vorhanden.
1. Zeitweise Traurigkeit oder Schuldgefühl stärker als normal, niemals Tage oder Wochen anhaltend.
2. Anhaltende Depression (1 Woche oder länger).
3. Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen (Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Verlust des Interesses).
4. Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen und Selbstmordgedanken oder -absichten.

Motivation/Initiative

0. Normal.
1. Weniger energisch als sonst; stärker passiv.
2. Fehlende Initiative oder Desinteresse an nicht routinemäßigen Aktivitäten.
3. Fehlende Initiative oder Desinteresse an täglichen (routinemäßigen) Aktivitäten.
4. In sich gekehrt, völliges Fehlen von Motivation.

II. Aktivitäten des täglichen Lebens

(jeweils getrennt in on/off-Perioden ermitteln)

Sprache

0. Normal.
1. Leicht beeinträchtigt. Keine Verständigungsschwierigkeiten.
2. Mäßig beeinträchtigt. Wird bisweilen gebeten, etwas zu wiederholen.
3. Stark beeinträchtigt. Wird häufig gebeten, etwas zu wiederholen.
4. Meistens unverständlich.

Speichelsekretion

0. Normal.
1. Gering, aber eindeutig vermehrter Speichel im Mund; nachts gelegentlich Speichelaustritt.
2. Mäßig vermehrte Speichelsekretion; eventuell minimaler Speichelaustritt.
3. Deutlich vermehrte Speichelsekretion mit leichtem Speichelaustritt.
4. Ausgeprägter Speichelaustritt, muss ständig Papiertuch oder Taschentuch benutzen.

Schlucken

0. Normal.
1. Seltenes Würgen/Verschlucken.
2. Gelegentliches Würgen/Verschlucken.
3. Weiche Nahrung erforderlich.
4. Ernährung über Magensonde oder Gastrostomie erforderlich.

Handschrift

0. Normal.
1. Etwas langsam oder klein.
2. Mäßig langsam oder klein; sämtliche Wörter leserlich.
3. Stark beeinträchtigt; nicht alle Wörter leserlich.
4. Die Mehrzahl der Wörter ist unleserlich.

Speisen schneiden und mit Utensilien umgehen

0. Normal.
1. Etwas langsam und unbeholfen, aber keine Hilfe erforderlich.
2. Kann die meisten Speisen schneiden, jedoch unbeholfen und langsam; etwas Hilfe erforderlich.
3. Speisen müssen von jemandem geschnitten werden, kann aber noch langsam essen.
4. Muss gefüttert werden.

Anziehen

0. Normal.
1. Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich.
2. Gelegentliche Hilfe beim Knöpfen, beim Schlüpfen in die Ärmel.
3. Beträchtliche Hilfe erforderlich, kann aber manches alleine schaffen.
4. Hilflos.

Hygiene

0. Normal.
1. Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich.
2. Braucht beim Duschen und Baden Hilfe; oder bei Körperpflege sehr langsam.
3. Braucht beim Waschen, Zähnebürsten, Haarekämmen und beim Gang auf die Toilette Hilfe.
4. Foley-Katheter oder andere mechanische Hilfsmittel.

Umdrehen im Bett und Bettwäsche zurechtziehen

0. Normal.
1. Etwas langsam und unbeholfen, benötigt aber keine Hilfe.
2. Kann sich allein, jedoch unter großen Schwierigkeiten, herumdrehen und die Bettwäsche zurechtziehen.
3. Beginnt, kann sich aber nicht alleine im Bett umdrehen oder die Bettwäsche zurechtziehen.
4. Hilflos.

Fallen

(unabhängig von Starre)

0. Kein.
1. Seltenes Fallen.
2. Gelegentliches Fallen, weniger als einmal pro Tag.
3. Fällt durchschnittlich einmal pro Tag.
4. Fällt häufiger als einmal pro Tag.

Erstarren beim Gehen

0. Kein.
1. Seltenes Erstarren beim Gehen; eventuell verzögerter Start.
2. Gelegentliches Erstarren beim Gehen.
3. Regelmäßiges Erstarren. Gelegentliches Fallen nach Erstarren.
4. Häufiges Fallen nach Erstarren.

Laufen

0. Normal.
1. Leichte Schwierigkeiten. Eventuell fehlendes Mitschwingen der Arme, eventuell Neigung das Bein nachzuziehen.
2. Mäßige Schwierigkeiten, benötigt jedoch wenig oder keine Hilfe.
3. Schwere Gehstörung, benötigt Hilfe.
4. Kann selbst mit Hilfe nicht mehr gehen.

Tremor

0. Keiner.
1. Leicht und selten auftretend.
2. Mäßig; für den Patienten lästig.
3. Stark, bei zahlreichen Aktivitäten hinderlich.
4. Ausgeprägt; bei den meisten Aktivitäten hinderlich.

Sensorische Beschwerden infolge von Parkinsonismus

0. Keine.
1. Gelegentliches Taubheitsgefühl, Kribbeln oder leichte Schmerzen.
2. Häufiges Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen, nicht störend.
3. Häufig schmerzhaft empfindungen.
4. Unerträgliche Schmerzen.

III. Motorische Untersuchung

Sprache

0. Normal.
1. Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen.
2. Monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig behindert.
3. Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen.
4. Unverständlich.

Gesichtsausdruck

0. Normal.
1. Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales "Pokergesicht" sein.
2. Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdruckes.
3. Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet.
4. Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck; Lippen stehen um 7 mm auseinander.

Ruhetremor

(G = Gesicht, RH = rechte Hand, LH = linke Hand, RF = rechter Fuß, LF = linker Fuß)

0. Keine.
1. Leicht und selten vorhanden.
2. Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend auftretend.
3. Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.
4. Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.

Aktions- oder Haltungstremor der Hände

(R = rechts, L = links)

0. Fehlt.
1. Leicht; bei Bewegung vorhanden.
2. Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden.
3. Mäßige Amplitude, bei Beibehalten der Haltung und bei Bewegung vorhanden.
4. Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend.

Rigidität

(Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten.

Zahnradphänomen kann ignoriert werden).

(N = Nacken, ROE = rechte obere Extremität, LOE = linke obere Extremität, RUE = rechte untere Extremität, LUE = linke untere Extremität)

0. Fehlt.
1. Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen.
2. Leicht bis mäßig.
3. Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht.
4. Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen.

Fingerklopfen

(Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger).

(R = rechts, L = links).

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">0. Normal.1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.4. Kann die Aufgabe kaum ausführen. |
|---|

Handbewegungen

(Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert).

(R = rechts, L = links)

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">0. Normal.1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.4. Kann die Aufgabe kaum ausführen. |
|---|

Rasch wechselnde Bewegungen der Hände

(Pronation-Supinationsbewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig).

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">0. Normal.1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.4. Kann die Aufgabe kaum ausführen. |
|---|

Agilität der Beine

(Der Patient klopft in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 7,5 cm betragen.)

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">0. Normal.1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.4. Kann die Aufgabe kaum ausführen. |
|---|

Aufstehen vom Stuhl

(Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradelehnten Holz- oder Metallstuhl aufzustehen).

0. Normal.
1. Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen.
2. Stößt sich an den Armlehnen hoch.
3. Neigt zum Zurückfallen und muss es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen.
4. Kann ohne Hilfe nicht aufstehen.

Haltung

0. Normal aufrecht.
1. Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein.
2. Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein.
3. Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein.
4. Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung.

Gang

0. Normal.
1. Geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion.
2. Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion.
3. Starke Gehstörung, benötigt Hilfe.
4. Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe.

Haltungsstabilität

(Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten; der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen geradesteht. Der Patient ist darauf vorbereitet).

0. Normal.
1. Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus.
2. Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde.
3. Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren.
4. Kann nicht ohne Unterstützung stehen.

Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers

(Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine Bewegungsarmut)

0. Keine. .
1. Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise herabgesetzte Amplitude.
2. Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind. Alternativ auch herabgesetzte Amplitude.
3. Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.
4. Ausgeprägte Verlangsamung, Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.

IV. Komplikationen der Behandlung

(in der vergangenen Woche)

A Dyskinesien

Dauer: Zu welcher Tageszeit treten die Dyskinesien auf?

(Anamnestische Angaben)

0.	Keine.
1.	1 bis 25 % des Tages.
2.	26 bis 50 % des Tages.
3.	51 bis 75 % des Tages.
4.	76 bis 100 % des Tages.

Behinderung: Wie hinderlich sind die Dyskinesien?

(Anamnestische Angaben; können durch Untersuchung in der Sprechstunde modifiziert werden.)

0.	Keine Behinderung.
1.	Leichte Behinderung.
2.	Mäßige Behinderung.
3.	Starke Behinderung.
4.	Vollständige Behinderung

Schmerzhafte Dyskinesien: Wie schmerzhaft sind die Dyskinesien?

0.	Kleine schmerzhaften Dyskinesien.
1.	Leicht.
2.	Mäßig.
3.	Stark.
4.	Ausgeprägt.

Auftreten von Dystonie am frühen Morgen:

(Anamnestische Angaben)

0.	Nein.
1.	Ja.

B Klinische Fluktuationen

Gibt es nach einer Medikamenteneinnahme zeitlich vorhersagbare "Off"-Perioden?

0.	Nein.
1.	Ja.

Gibt es zeitlich nicht vorhersagbare "Off"-Perioden ?

0.	Nein.
1.	Ja.

Treten „Off“-Perioden plötzlich auf, z. B. innerhalb von wenigen Sekunden?

0.	Nein.
1.	Ja.

Für welche Dauer befindet sich der Patient tagsüber durchschnittlich im „Off“-Stadium?

- | | |
|----|-------------------------|
| 0. | Überhaupt nicht. |
| 1. | 1 bis 25 % des Tages. |
| 2. | 26 bis 50 % des Tages. |
| 3. | 51 bis 75 % des Tages. |
| 4. | 76 bis 100 % des Tages. |

C Anderweitige Komplikationen

Leidet der Patient an Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen?

- | | |
|----|-------|
| 0. | Nein. |
| 1. | Ja. |

Leidet der Patient an Schlafstörungen, z. B. Schlaflosigkeit oder Schläfrigkeit?

- | | |
|----|-------|
| 0. | Nein. |
| 1. | Ja. |

Hat der Patient orthostatische Symptome?

- | | |
|----|-------|
| 0. | Nein. |
| 1. | Ja. |

V. Modifizierte Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr

- | | |
|-------------|---|
| Stadium 0 | Keine Anzeichen der Erkrankung. |
| Stadium 1 | Einseitige Erkrankung. |
| Stadium 1.5 | Einseitige und axiale Beteiligung. |
| Stadium 2 | Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung. |
| Stadium 2.5 | Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest. |
| Stadium 3 | Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung: leichte Haltungsinstabilität; körperlich unabhängig. |
| Stadium 4 | Starke Behinderung; kann noch ohne Hilfe laufen oder stehen. |
| Stadium 5 | Ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig. |

VI. Modifizierte Schwab- und England-Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens

100 %	Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen ohne Verlangsamung. Schwierigkeiten oder Behinderung ausführen. Völlig gesund. Keine Schwierigkeiten wahrgenommen.
90 %	Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen mit geringer Verlangsamung, Schwierigkeiten und Behinderung ausführen. Kann doppelt so lange dazu brauchen. Schwierigkeiten werden bewusst.
80 %	Bei den meisten Verrichtungen völlig unabhängig. Braucht dafür doppelt so viel Zeit. Ist sich der Schwierigkeiten und Verlangsamung bewusst.
70 %	Nicht völlig unabhängig. Bei manchen Verrichtungen größere Schwierigkeiten. Braucht für einige drei- bis viermal so lange. Muss einen großen Teil des Tages auf die Verrichtungen verwenden.
60 %	Leichte Abhängigkeit. Kann die meisten Verrichtungen ausführen, jedoch äußerst langsam und unter viel Anstrengung; manchmal unmöglich; Fehler.
50 %	Stärker abhängig. Hilfe bei der Hälfte der Verrichtungen, langsamer usw. Schwierigkeiten bei allem.
40 %	Sehr abhängig. Kann bei sämtlichen Verrichtungen mithelfen, nur einige alleine sehr langsam.
30 %	Kann bei Anstrengungen hier und da einige Verrichtungen alleine ausführen oder beginnen. Benötigt viel Hilfe.
20 %	Kann nichts alleine tun. Kann bei manchen Verrichtungen etwas mithelfen. Stark behindert.
10 %	Völlig abhängig, hilflos. Völlig behindert.
0 %	Vegetative Funktionen wie Schlucken, Blasen- und Stuhlentleerung sind ausgefallen. Bettlägerig.

Symbole zur wissenschaftlichen "Evidenz" der Empfehlung zur Diagnostik oder Therapie

	Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte klinische Studien) bzw. durch eine oder mehrere valide Metaanalysen oder systematische Reviews. Positive Aussage gut belegt.
	Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.
	Negative Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte klinische Studie), durch eine oder mehrere Metaanalysen bzw. systematische Reviews. Negative Aussage gut belegt.
	Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder ungünstige Wirkung belegen. Dies kann bedingt sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

Literatur:

Deuschl G, Volkmann J, Krack P (2001). Deep brain stimulation for Movement Disorders. Movement Disorders, Volume 17, page 3, P 1 - 211

Gilman S, Low PA, Quinn N et al. (1999). Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. J Neurol Sci 163:94-98

Litvan I, Agid Y, Calne D et al. (1996). Clinical Research Criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). Report of the NINDS-SPSP International Workshop. Neurology 47:1-9

Oertel WH, Schulz J (2003). Parkinson-Syndrome. In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Hrsg.). Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Kapitel H 2, 4. Auflage, Kohlhammer. S. 847-880

Gerlach M, Reichmann H, Riederer P (2003): Die Parkinson-Krankheit. Springer Verlag Wien, 2. Auflage.

Movement Disorders (2002), Supplement: Management of Parkinson's Disease: An Evidence-Based Review

Verfahren zur Konsensbildung:

Die Leitlinie ist in der vorliegenden Version eine Leitlinie der 2. Stufe, d. h. sie ist Ergebnis einer formale Konsensusfindung im Rahmen mehrerer **Konsensuskonferenzen** des Kompetenznetz Parkinson und folgender Organisationen: DPG, BDN (*weitere folgen*) entsprungen.

Die nächste Auflage wird alle wesentlichen Elemente einer systematischen Leitlinienentwicklung (3. Stufe) ("evidenz"basierte Begründungen, Entscheidungsanalysen, etc) enthalten.

Expertengruppe des Kompetenznetz Parkinson: Prof. Dr. W.H. Oertel, Prof. Dr. G. Deuschl, Prof. Dr. T. Gasser, Dr. K. Eggert, PD Dr. G. Arnold, , PD Dr. H. Baas, Prof. Dr. H. Przuntek, Prof. Dr. H. Reichmann, Prof. Dr. P. Riederer, PD Dr. S. Spieker, PD Dr. C. Trenkwalder

Federführend:

Prof. Dr. W.H. Oertel

Sprecher des Kompetenznetz Parkinson

Klinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg

oertelw@staff.uni-marburg.de

Beratung in einer **Delphikonferenz**. Bearbeitet durch die Kommission Leitlinien der DGN:

P. Berlit, Essen; H.C. Diener, Essen (Vorsitzender); W. Hacke, Heidelberg; A. Hufnagel, Essen; U. Meier, Grevenbroich; W. H. Oertel, Marburg; H. Prange, Göttingen; H. Reichmann, Dresden; P. Rieckmann, Würzburg; C-W. Wallesch, Magdeburg; M. Weller, Tübingen und den Vorstand der DGN.

Erstellungsdatum: Januar 1997 (Idiopathisches Parkinson-Syndrom)

Letzte Überarbeitung: 30. Mai 2003

Überprüfung geplant: Diese Leitlinie gilt für 2 Jahre oder bis zur Revision dieser Leitlinie.

Beachte Präambel zu den Leitlinien Neurologie

Zurück zum [Index Leitlinien der Dt. Ges. für Neurologie](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - **insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung** übernehmen.

Stand der letzten Aktualisierung: 30. Mai 2003

© Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)

HTML-Code optimiert: 15.10.2003; 11:13:53

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA@DIMDI) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.