

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2015-05-15-D-168 Safinamid**

Stand:           September 2014

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerFO G-BA

### Safinamid 2014-B-063

#### Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndrom (Zusatztherapie)

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerFO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Tiefe Hirnstimulation (THS) (im fortgeschrittenen Stadium mit Dopa-sensitiven Fluktuationen)

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung:

- Pramipexol, Gruppe 1 in Stufe 1
- Levodopa + Benserazid, Gruppe 1 in Stufe1
- Levodopa + Benserazid, Gruppe 2 in Stufe1
- Levodopa + Carbidopa, Gruppe 1 in Stufe1
- Levodopa + Carbidopa, Gruppe 2 in Stufe1
- Levodopa + Carbidopa, Gruppe 3 in Stufe1
- Ropinirol, Gruppe 1 in der Stufe 1
- Amantadin, Gruppe 1 in der Stufe 1

Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)):

- 31. Metixenhydrochlorid nur zur Behandlung des Parkinson-Syndroms

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Safinamid ATC-Code Handelsname®	<p>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung/Zulassungsantrag:</p> <p>Safinamid ist indiziert in der Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndrom als Zusatztherapie bei Patienten mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einer stabilen Dosis eines einzelnen Dopaminagonisten im frühen Stadium ohne Fluktuationen, und</li> <li>• Einer stabilen Dosis von L-Dopa, alleine oder in Kombination mit weiteren Parkinsonmedikamenten, im mittleren bis späten Stadium mit Fluktuationen</li> </ul>
Levodopa/L-Dopa (als Einzelstoff nicht mehr im Handel): <i>alle Levodopa Präparate enthalten einen Dopadecarboxylase-Hemmer (DDC-Hemmer):</i>	
Levodopa in Kombination mit Carbidopa N04BA10 generisch	<p>Behandlung von Parkinson-Syndromen</p> <p><u>Hinweis</u> nicht indiziert bei medikamentös induziertem Parkinson-Syndrom.</p>
Levodopa in Kombination mit Benserazid N04BA11 generisch	<p>Behandlung von Parkinson-Syndromen</p> <p><u>Hinweis</u> nicht indiziert bei medikamentös induziertem Parkinson-Syndrom.</p>
L-Dopa Infusionpumpe N04BA02 (Kombination mit Carbidopa)	<p>Behandlung der fortgeschrittenen, auf Levodopa-reaktiven Parkinson-Krankheit mit schweren motorischen Fluktuationen und Hyper-/Dyskinesie, wenn verfügbare Kombinationen von Antiparkinsonmitteln nicht zu zufrieden stellenden Ergebnissen geführt haben. Ein positiver Test der klinischen Reaktion auf Duodopa®, verabreicht über eine temporäre Nasoduodenalsonde, ist erforderlich, bevor eine Dauersonde gelegt wird. (FI Duodopa®, Stand FI Juni 2013)</p>

Dopaminagonisten	
Ergot-Dopaminagonisten	
Bromocriptin N04BC01 generisch	(...) Idiopathische und postenzephalitische Parkinson-Krankheit. Hinweis: Bromocriptin wird entweder in der Monotherapie oder als Zusatzmedikation zur Levodopa-Behandlung verabreicht, insbesondere bei solchen Patienten, die nicht ausreichend auf Levodopa ansprechen. (FI Bromocriptin AbZ, Stand Februar 2013)
Pergolid N04BC02 generisch	Pergolid-ratiopharm® Tabletten ist als Therapie der zweiten Wahl angezeigt zur Behandlung des Morbus Parkinson <ul style="list-style-type: none"> <li>- als Monotherapie (ohne Levodopa/Decarboxylasehemmer)</li> <li>- als Zusatztherapie zusammen mit Levodopa/ Decarboxylasehemmern, wenn eine Therapie mit einem Nicht-Ergotamin-Dopaminagonisten nicht oder nicht ausreichend wirksam ist, nicht vertragen wird oder kontraindiziert ist.</li> </ul> (FI Pergolid-ratiopharm®, Stand Juni 2010)
Alpha-Dihydroergocryptin N04BC03	Zur Behandlung der Schüttellähmung (idiopathischer Morbus Parkinson) bei Patienten ohne Fluktuationen im Krankheitsbild als Monotherapie oder in Kombination mit Levodopa (mit oder ohne Decarboxylasehemmer). (Almirid-Cripar®, Stand Mai 2014)
Cabergolin N04BC06 generisch	Falls die Behandlung mit einem Dopaminagonisten in Betracht gezogen wird, ist Cabergolin als Therapie der zweiten Wahl angezeigt zur Behandlung des Morbus Parkinson <ul style="list-style-type: none"> <li>- als Monotherapie oder</li> <li>- als Zusatztherapie zu Levodopa zusammen mit einem Decarboxylasehemmer, wenn eine Therapie mit einem Nicht-Ergotamin Dopaminagonisten nicht oder nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird.</li> </ul> (FI Cabaseril®, Stand September 2013)
Lisurid N04BC10 Dopergin®	Dopergin® ist ein Arzneimittel zur Kombinationsbehandlung mit Levodopa bei Patienten mit Parkinson-Syndrom (mit Ausnahme der medikamentös bedingten Form). (FI Dopergin®, Stand Juli 2013)
Non-Ergot-Dopaminagonisten	
Ropinirol N04BC04 generisch	Zur Behandlung des Morbus Parkinson unter folgenden Gegebenheiten: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Initialbehandlung als Monotherapie, um den Einsatz von Levodopa hinauszuzögern</li> <li>- In Kombination mit Levodopa während des Verlaufs der Erkrankung, wenn die Wirksamkeit von Levodopa nachlässt oder unregelmäßig wird und Schwankungen in der therapeutischen Wirkung auftreten („end of dose“- oder „on/off“-Fluktuationen)</li> </ul> (FI REQUIP®, Stand Juni 2013)

Pramipexol N04BC05 generisch	SIFROL ist bei Erwachsenen angezeigt zur symptomatischen Behandlung des idiopathischen Morbus Parkinson, allein (ohne Levodopa) oder in Kombination mit Levodopa, d. h. während des gesamten Krankheitsverlaufs bis hin zum fortgeschrittenen Stadium, in dem die Wirkung von Levodopa nachlässt oder unregelmäßig wird und Schwankungen der therapeutischen Wirkung auftreten (sog. End-of-Dose- oder On-Off-Phänomene). (FI Sifrol <sup>®</sup> , Stand Februar 2014)
Apomorphin N04BC07 APO-Go <sup>®</sup>	Zur Behandlung von Parkinson-Patienten mit behindernden motorischen Komplikationen („ON-OFF“-Phänomene), die trotz individuell eingestellter Behandlung mit Levodopa (mit einem peripheren Decarboxylase-Hemmer) und/oder anderen Dopamin-Agonisten weiter bestehen. (FI APO-go <sup>®</sup> , Stand Januar 2012)
Piribedil N04BC08 Clarium <sup>®</sup>	Behandlung der Parkinsonschen Krankheit: entweder in Monotherapie oder in Kombinationstherapie mit L-Dopa vom Behandlungsbeginn an oder sekundär. FI Clarium <sup>®</sup> , Stand April 2014)
Rotigotin N04BC09 Leganto <sup>®</sup>	Leganto <sup>®</sup> wird eingesetzt als Monotherapie (d. h. ohne Levodopa) zur symptomatischen Behandlung bei idiopathischer Parkinson-Erkrankung im Frühstadium oder in Kombination mit Levodopa, d. h. während des Krankheitsverlaufs, einschließlich der Spätstadien, wenn die Wirksamkeit von Levodopa nachlässt oder unbeständig ist und es zu Schwankungen der therapeutischen Wirkung kommt (am Ende eines Dosisintervalls oder während „On-off“-Fluktuationen). (FI Leganto <sup>®</sup> , Stand Januar 2014)
Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer	
Selegilin N04BD01 generisch	Als Zusatztherapie in Kombination mit Levodopa (mit einem peripheren Decarboxylasehemmer) im Rahmen einer Therapie bei Morbus Parkinson. Xilopar ist in Kombination mit einer maximalen Levodopa-Therapie, besonders bei Patienten mit Fluktuationen des Krankheitszustandes, wie z. B. End-of-dose-Fluktuationen, On-off-Symptomatik oder anderen Dyskinesien, angezeigt. Xilopar kann im Frühstadium des Morbus Parkinson als Monotherapie zur symptomatischen Linderung der Beschwerden eingesetzt werden und/oder um den Gebrauch von Levodopa hinauszuzögern. (FI Xilopar <sup>®</sup> , Stand März 2012)
Rasagilin N04BD02 AZILECT <sup>®</sup>	AZILECT <sup>®</sup> ist zur Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit (PK) als Monotherapie (ohne Levodopa) oder als Zusatztherapie (mit Levodopa) bei Patienten mit End-of-dose-Fluktuationen indiziert. (FI AZILECT <sup>®</sup> , Stand November 2013)
Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer	
Tolcapon N04BX01	Tasmar wird in Kombination mit Levodopa/ Benserazid oder Levodopa/Carbidopa bei Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson, der auf Levodopa anspricht, und Fluktuationen in der Beweglichkeit zeigt, angewendet, die auf andere Catechol-OMethyltransferase-(COMT)-Inhibitoren nicht ansprechen bzw. diese nicht vertragen (siehe Abschnitt 5.1). Aufgrund des Risikos möglicherweise letaler, akuter Leberschäden darf Tasmar nicht als eine Zusatztherapie erster Wahl zu Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa betrachtet werden

	(siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Tasmar sollte nur in Kombination mit Levodopa/ Benserazid und Levodopa/Carbidopa angewendet werden. Aus diesem Grund gilt deren Fachinformation auch für die Kombination mit Tasmar. (FI Tasmar, Stand März 2013)
Entacapon N04BX02 Comtess	Entacapon wird in Kombination mit Standardpräparaten von Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa bei erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson eingesetzt, bei denen „end-of-dose“-Fluktuationen im Krankheitsbild auftreten und die mit diesen Kombinationspräparaten nicht ausreichend stabilisiert sind. (FI Comtess, Stand Januar 2013)
Kombinationen	
Levodopa/ Entacapon/ (Carbidopa) N04BA03	Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm <sup>®</sup> wird bei erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson eingesetzt, bei denen „end-of-dose“-Fluktuationen im Krankheitsbild auftreten, die durch eine Behandlung mit Levodopa und einem Dopadecarboxylase-Hemmer (DDC-Hemmer) nicht ausreichend stabilisiert sind. (FI Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm <sup>®</sup> , Stand März 2014)
NMDA-Antagonisten (Glutamatantagonisten)	
Amantadin N04BB01 generisch	Parkinson-Syndrome - zur Behandlung von Symptomen der Parkinson'schen Krankheit, wie z. B. Rigor, Tremor und Hypo- bzw. Akinese - zur Behandlung der durch Neuroleptika und ähnlich wirkende Arzneimittel bedingte extrapyramidale Symptome wie Früh dyskinesie, Akathisie, Parkinsonoid (FI Amantadin-ratiopharm <sup>®</sup> , Stand März 2014)
Budipin N04BX03 Parkinsan	Zur Kombinationstherapie des Morbus Parkinson bei Patienten ohne Fluktuationen im Krankheitsbild. (FI Parkinsan, Stand Mai 2013)
Anticholinergika	
Trihexyphenidyl- hydrochlorid N04AA01	- bei Parkinson-Syndromen - bei durch Neuroleptika und ähnlich wirkende Arzneimittel bedingten extrapyramidalen Symptomen wie Früh dyskinesien, Akathisie, Parkinsonoid (FI Artane, Stand November 2008)
Biperiden N04AA02 generisch	Parkinson-Syndrome, insbesondere Rigor und Tremor (FI Akineton <sup>®</sup> , Stand Oktober 2012)

Metixen N04AA03	- zur unterstützenden Behandlung des Tremors bei Parkinson-Syndrom - (...) (FI Tremarit <sup>®</sup> , Stand Mai 2013)
Procyclidin N04AA04	- (...) - Tremor bei Parkinson-Syndrom (FI Osnervan <sup>®</sup> , Stand November 2013)
Bornaprin N04AA11	- tremordominante Parkinsonsyndrome - (...) (FI Sormodren <sup>®</sup> , Stand August 2012)
Cholinesterase-Hemmer	
Rivastigmin N06DA03	Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom. (FI Exelon <sup>®</sup> , Stand April 2013)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

## Inhalt

Indikation für die Recherche bei Safinamid: .....	8
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: .....	8
Systematische Recherche: .....	8
Cochrane Reviews .....	11
Systematische Reviews .....	14
Leitlinien .....	24
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: .....	42
Literatur: .....	44

## Indikation für die Recherche bei Safinamid:

Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndrom

## Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s.o.

## Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Idipathisches Parkinson Syndrom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.08.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.



Die Recherche ergab 584 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 87 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 12 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## Abkürzungen

“Off” period	Periods when benefit from Parkinson disease medications wears off and symptoms reemerge (wearing-off–type motor fluctuations)
“On” period:	Peiods when the patient experiences a good response to medication
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CGI-I	Clinical Global Impression - Improvement
COMT	Catechol-O-methyl transferase
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DBS	Deep brain stimulation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GPI	posteroventral pallidum
Impulse control disorders	Include pathological gambling, hypersexuality, binge eating, and compulsive shopping
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LID	Levodopa-induced dyskinesia
MOA-B	Monoamine Oxidase B
Motor fluctuations	Alterations between on and off periods
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMDA	N-Methyl-D-Aspartate
PD	Parkinson’s disease
PGI-I	Patient Global Impression - Improvement
STN	subthalamic nucleus
TRIP	Turn Research into Practice Database
UPDRS	Unified Parkinson’s Disease Rating Scale
WHO	World Health Organization

## Cochrane Reviews

<p>Stowe, 2010 [10]</p> <p>Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This 'umbrella' meta-analysis aims to compare the effectiveness and safety of the three main classes of add-on drugs that are used in the management of patients with later PD. We have undertaken a meta-analysis of data from all published randomised trials comparing any orally administered dopamine agonist, COMTI or MAOBI with placebo in patients with PD who are already established on levodopa and suffering from motor complications to quantify more reliably the evidence-base and to determine whether one class of drug provides better symptomatic control than another.</p> <p>Thus, this review both complements previous individual reviews by updating and clarifying the existing evidence-base, and provides important information on possible class effects of add-on therapy in later PD.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: PD patients (diagnosed by the enrolling investigators) receiving levodopa and who had developed motor complications. All durations of levodopa therapy were included. There were no age restrictions.</p> <p>Intervention: Any orally administered dopamine agonist, COMTI or MAOBI (on a background of levodopa)</p> <p>Komparator: Placebo (also on a background of levodopa) with all other aspects of planned treatment being the same in both arms.</p> <p>Endpunkt: Outcome measures were time spent in the 'off' state, levodopa dose, changes in clinician-rated disability scales, e.g. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), the incidence of dyskinesia and dystonia, frequency of adverse events, mortality, treatment compliance and withdrawals, quality of life and health economic data.</p> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche: bis Ende 2008</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 44 (n=8436)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: nach Cochrane Handbuch</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Off-Time Reduction - Comparison of Adjuvant Therapy versus Placebo</b></p>

Vgl. vs. Placebo (on a background of levodopa)	# Trials (n=)	Mean Difference hours/day (95% CI, p= )	Heterogenität
All	30 (n=5549)	-1.05, (-1.19 to -0.90; P<0.00001)	significant I <sup>2</sup> = 55%
Dopamin Agonist	15 (n=2601)	-1.54 (-1,83, -1,26)	I <sup>2</sup> =36%
COMTI	12 (n=2060)	-0,83 (-1,04, 0,62)	I <sup>2</sup> = 54%
MAOBI	3 (n=888)	-0,93 (-1,25, -0,62)	I <sup>2</sup> =28%

Interclass Comparison of Adjuvant Therapy: Although (compared to placebo) all three adjuvant therapy drug classes significantly reduced patients' off-time, there was significant heterogeneity between the three add-on drug classes (test for heterogeneity between drug classes, P=0.0003), suggesting that there may be differences in off-time reduction across the different drug classes. Indirect comparisons of the three drug classes suggested that dopamine agonists (-1.54 hours/day, CI -1.83 to -1.26; P<0.00001) reduced off-time more than COMTI (-0.83 hours/day, CI -1.04 to -0.62; P<0.00001) and MAOBI (-0.93 hours/day, CI -1.25 to -0.62; P<0.00001).

#### **Levodopa Dose Reduction -Comparison of Adjuvant Therapy versus Placebo**

All these trials allowed changes in levodopa dose, though some requested that the dose be kept stable in the period prior to an assessment point.

Vgl. vs. Placebo (on a background of levodopa)	# Trials (n=)	mean daily dose of levodopa mg/day (95% CI, p= )	Heterogenität
All	26 (n=4628)	-55.65 (-62.67 to -48.62; P<0.00001)	Significant I <sup>2</sup> =84%
Dopamin Agonist	9 (n=1844)	-116,03 (-134,45 to -97,61)	I <sup>2</sup> = 70%
COMTI	15 (n=2216)	-52,07 (-61,09 to -43,05)	I <sup>2</sup> = 82 %
MAOBI	3 (n=786)	-29,11 (-43,18 to -15,04)	I <sup>2</sup> = 62%

Interclass Comparison of Adjuvant Therapy: As with off-time reduction, although all three adjuvant therapy drug classes significantly reduced the required daily dose of levodopa, there were again differences across the different add-on drug classes (test for heterogeneity between drug classes, P<0.00001), with greater reductions in levodopa dose with dopamine agonists (-116.03

mg/day, CI -134.45 to -97.61;  $P < 0.00001$ ) compared with both COMTI (-52.07 mg/day, CI -61.09 to -43.05;  $P < 0.00001$ ) and MAOBI (-29.11 mg/day, CI -43.18 to -15.04;  $P < 0.0001$ ).

**Adverse Events - Comparison of Adjuvant Therapy versus Placebo**

The incidence of any side-effect was increased with adjuvant therapy (OR 1.67, CI 1.46 to 1.92;  $P < 0.00001$ ), with some evidence of a difference between the drug classes (test for heterogeneity between drug classes,  $P = 0.07$ ), but not between the individual trials (test for heterogeneity between trials,  $P = 0.41$ )

Vgl. vs. Placebo (on a background of levodopa)	# Trials (n=)	Peto Odds ratio (95% CI, p=)	Heterogenität
All	27 (n=5213)	1,67 (1,46 to 1,92)	$I^2 = 4\%$
Dopamin Agonist	12 (n=2053)	1,52 (1,22 to 1,9)	$I^2 = 0\%$
COMTI	11 (n=2214)	2,00 (1,62 to 2,47)	$I^2 = 0\%$
MAOBI	4 (n=946)	1,32 (0,96 to 1,84)	$I^2 = 53\%$

**Interclass Comparison of Adjuvant Therapy:** There was little evidence of a difference across the drug classes with regards to the incidence of side-effects (test for heterogeneity between drug classes,  $P = 0.07$ ), with slightly more side-effects seen with both dopamine agonist (OR 1.52, CI 1.22 to 1.90;  $P = 0.0002$ ) and COMTI (OR 2.00, CI 1.62 to 2.47;  $P < 0.00001$ ) than with MAOBI (OR 1.32, CI 0.95 to 1.84,  $P = 0.1$ )

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- Compared to placebo, adjuvant therapy reduces off-time, levodopa dose, and improves UPDRS scores in PD patients who develop motor complications on levodopa therapy. However, this is at the expense of increased dyskinesia and numerous other side-effects.
- Indirect comparisons suggest that dopamine agonist therapy may be more effective than COMTI and MAOBI therapy, which have comparable efficacy. However, as indirect comparisons should be interpreted with caution, direct head-to-head randomised trials assessing the impact of these different drug classes on overall patient-rated quality of life are needed.

## Systematische Reviews

<p>Baker, 2009 [1]</p> <p>Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease: a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We performed a meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy and safety of DA both in comparison and in combination with levodopa in patients with early PD.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit PD</p> <p>Intervention: Dopaminagonist (DA) (+ L-Dopa)</p> <p>Komparator: Placebo, L-Dopa</p> <p>Endpunkt: Parkinson's disease rating scale (UPDRS) score; incidence of wearing-off; incidence of dyskinesia; withdrawal due to adverse events; incidence of mortality.</p> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche: bis April 2007</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 25 (n=5185), davon 6 (n=1202) zum Vgl. DA + L-Dopa vs L-Dopa alone</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: nach Jadad</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Hier nur Darstellung der Ergebnisse der 6 (n=1202) zum Vgl. DA + L-Dopa vs L-Dopa alone</p> <p><b><u>wearing-off; 3 trials (n = 606)</u></b></p> <p>no statistically significant difference was seen between those receiving DAs plus levodopa versus levodopa alone (OR= 0.44, 95% CI 0.17–1.44; p = 0.09)</p> <p><b><u>withdrawals due to ADEs; 4 trials</u></b></p> <p>In trials that reported number of withdrawals due to ADEs, the outcome occurred in 21 of 410 (5.1%) patients receiving the combination, and in five of 396 (1.3%) patients receiving levodopa alone. The combination of DAs plus levodopa was associated with significantly higher odds of withdrawals due to ADEs than levodopa alone (OR 4.0, 95% CI 1.50–10.64; p =0.0056). In the four trials that reported incidence of dyskinesias, the outcome occurred in 29 of 309 (9.4%) patients in the combination therapy group and 51 of 293 (17.4%) patients in the levodopa alone group. The combination of DAs plus levodopa was associated with non significantly lower odds of dyskinesias than the levodopa alone group (OR = 0.40, 95% CI 0.16–1.01; p = 0.053).</p>

	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>There may also be an advantage of combining DAs and levodopa versus employing a higher dose of levodopa alone in early PD, which may result in less wearing-off and fewer motor complications.</p> <p>However, this requires further study before firm conclusions can be reached.</p>									
<p>Talati, 2009 [11]</p> <p>Adding a dopamine agonist to preexisting levodopa therapy vs levodopa therapy alone in advanced Parkinson's disease: a meta analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>In advanced PD, the drug of choice after levodopa therapy is often a DA. Although there are several studies evaluating the role of DAs in advanced PD, many of these studies are of small sample size and thus cannot fully elucidate the safety and efficacy implications of DA therapy. Therefore, we conducted a meta-analysis of randomised, controlled trials evaluating adjunctive DAs (as a group and then as ergot and non-ergot subgroups) in advanced PD. We focused on clinically important efficacy [Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) activities of daily living (ADL) and motor scores as well as change in 'off' time and levodopa dose] and safety outcomes (withdrawal because of ADEs, dyskinesias, hallucinations and mortality).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced PD and already receiving levodopa therapy</p> <p>Intervention/ Komparator : multiple DAs, by including each pair-wise comparison separately, but with the repeated control group divided evenly amongst the comparisons.</p> <p>Endpunkt: reduction in scores of Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) activities of daily living (ADL) and motor scores as well as reduction in 'off' time and reductions in levodopa dose from baseline. Safety end-points were also evaluated</p> <p>Suchzeitraum der Recherche: 1990 bis Juli 2007</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (n=4391)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: nach Jadad</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Dopamine agonists (plus levodopa) vs. placebo (plus levodopa)</b></p> <table border="1" data-bbox="571 1749 1406 2033"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th># Trials (n=)</th> <th>effect (95% CI, p= )</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UPDRS activities of daily living (ADL) scores</td> <td>10 (n = 2335)</td> <td>WMD - 2.20 (-2.64 to -1.76; p&lt;0.0001)</td> </tr> <tr> <td>UPDRS motor scores</td> <td>9 (n = 2226)</td> <td>WMD -5.56 (-6.82 to -4.31; p&lt;0.0001)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcome	# Trials (n=)	effect (95% CI, p= )	UPDRS activities of daily living (ADL) scores	10 (n = 2335)	WMD - 2.20 (-2.64 to -1.76; p<0.0001)	UPDRS motor scores	9 (n = 2226)	WMD -5.56 (-6.82 to -4.31; p<0.0001)
Outcome	# Trials (n=)	effect (95% CI, p= )								
UPDRS activities of daily living (ADL) scores	10 (n = 2335)	WMD - 2.20 (-2.64 to -1.76; p<0.0001)								
UPDRS motor scores	9 (n = 2226)	WMD -5.56 (-6.82 to -4.31; p<0.0001)								

change in 'off' time (hours/day)	4 (n = 1851)	WMD -1.20 (-1.78 to -0.62; p < 0.0001)
patient withdrawals	15	OR = 0.92 (0.74 to 1.13; p = 0.423)
incidence of dyskinesia	12	OR 3.27 (2.65–4.03; p < 0.0001)

**Non-ergot dopamine agonists (plus levodopa) vs. placebo (plus levodopa)**

Outcome	# Trials (n=)	effect (95% CI, p=)
UPDRS activities of daily living (ADL) scores	9 (n = 2071)	WMD -2.29 (-2.76 to -1.82; p < 0.0001).
UPDRS motor scores	8 (n = 1963)	WMD -6.06 (-7.20 to -4.92; p < 0.0001).
change in 'off' time (hours/day)	3 (n=1814)	WMD -1.19 (-1.82 to -0.57; p = 0.0002)
change in levodopa dose (mg daily)	3 (n = 821)	WMD -121.8 (-177.2 to -66.4; p < 0.0001).
patient withdrawals because of ADEs	12	OR = 0.89 (0.71–1.12; p = 0.311)

**Ergot dopamine agonists (plus levodopa) vs. placebo (plus levodopa)**

Outcome	# Trials (n=)	effect (95% CI, p=)
UPDRS activities of daily living (ADL) scores	2 (n = 371)	WMD -1.45 (-2.35 to -0.56; p < 0.05)
UPDRS motor scores	2 (n = 370)	WMD -3.06 (-5.80 to -0.32; p < 0.05).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

There seems to be an advantage of combining DAs and levodopa vs. using higher doses of levodopa alone in PD, but these benefits need to be weighted against the risk of developing dyskinesia and hallucinations from DAs therapy.

Anmerkung FB Med

- Einschluss von Phase II- IV Studien
- Funding: Boehringer Ingelheim



<p>Talati, 2009 [12]</p> <p>Pharmacologic treatment of advanced Parkinson's disease: a meta-analysis of COMT inhibitors and MAO-B inhibitors</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To perform a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials evaluating catechol- O-methyltransferase (COMT) inhibitors or monoamine oxidase type B (MAO-B) inhibitors in addition to levodopa versus levodopa alone for the treatment of advanced Parkinson's disease (PD).</p>																				
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit PD mit Levodopa Therapie</p> <p>Intervention: COMT inhibitors (plus levodopa), MAO-B inhibitors (plus levodopa)</p> <p>Komparator: versus placebo (plus levodopa).</p> <p>Endpunkt: UPDRS score (total, ADL, or motor), change in "on" and "off" time in h/day; levodopa dose utilized; withdrawal due to adverse events; occurrence of dyskinesia; overall mortality.</p> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche: 1990 – Okt 2007</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 (n=3775)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: nach Jadad</p>																				
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>COMT inhibitors (plus levodopa) versus placebo (plus levodopa), 9 trials (n= 2597)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th># Trials (n=)</th> <th>effect (95% CI, p= )</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UPDRS total scores</td> <td>5 (n= 1807)</td> <td>WMD -2.13 (-4.06 to - 0.20; p = 0.03</td> </tr> <tr> <td>UPDRS ADL scores</td> <td>6 (n =2267)</td> <td>WMD -0.99 (-1.56 to - 0.43; p =0.0005).</td> </tr> <tr> <td>UPDRS motor scores</td> <td>6 (n =2263)</td> <td>WMD -1.50 (-2.70 to - 0.30; p = 0.015).</td> </tr> <tr> <td>change in levodopa dose (mg daily)</td> <td>7 (n=1868)</td> <td>WMD -37.1(- 76.2 to 1.99; p =0.06) n.s.</td> </tr> <tr> <td>patient withdrawals because of ADEs</td> <td>8</td> <td>OR 1.67 (1.28–2.16; p = 0.0001)</td> </tr> <tr> <td>Dyskinesia</td> <td>9</td> <td>OR 1.69 (1.30–2.18; p &lt; 0.0001)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcome	# Trials (n=)	effect (95% CI, p= )	UPDRS total scores	5 (n= 1807)	WMD -2.13 (-4.06 to - 0.20; p = 0.03	UPDRS ADL scores	6 (n =2267)	WMD -0.99 (-1.56 to - 0.43; p =0.0005).	UPDRS motor scores	6 (n =2263)	WMD -1.50 (-2.70 to - 0.30; p = 0.015).	change in levodopa dose (mg daily)	7 (n=1868)	WMD -37.1(- 76.2 to 1.99; p =0.06) n.s.	patient withdrawals because of ADEs	8	OR 1.67 (1.28–2.16; p = 0.0001)	Dyskinesia	9
Outcome	# Trials (n=)	effect (95% CI, p= )																			
UPDRS total scores	5 (n= 1807)	WMD -2.13 (-4.06 to - 0.20; p = 0.03																			
UPDRS ADL scores	6 (n =2267)	WMD -0.99 (-1.56 to - 0.43; p =0.0005).																			
UPDRS motor scores	6 (n =2263)	WMD -1.50 (-2.70 to - 0.30; p = 0.015).																			
change in levodopa dose (mg daily)	7 (n=1868)	WMD -37.1(- 76.2 to 1.99; p =0.06) n.s.																			
patient withdrawals because of ADEs	8	OR 1.67 (1.28–2.16; p = 0.0001)																			
Dyskinesia	9	OR 1.69 (1.30–2.18; p < 0.0001)																			

	<p><b>MAO-B inhibitors (plus levodopa) versus placebo (plus levodopa); 5 trials (n = 1178)</b></p> <table border="1" data-bbox="571 255 1406 763"> <thead> <tr> <th data-bbox="571 255 890 338">Outcome</th> <th data-bbox="890 255 1038 338"># Trials (n=)</th> <th data-bbox="1038 255 1406 338">effect (95% CI, p= )</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="571 338 890 421">UPDRS total scores</td> <td data-bbox="890 338 1038 421">2 (n=415)</td> <td data-bbox="1038 338 1406 421">WMD -5.03 (-7.38 to -2.68; p &lt; 0.0001)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 421 890 504">UPDRS ADL scores</td> <td data-bbox="890 421 1038 504">3 (n = 855)</td> <td data-bbox="1038 421 1406 504">WMD -1.48 ( -2.13 to -0.83; p &lt;0.0001).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 504 890 586">UPDRS motor scores</td> <td data-bbox="890 504 1038 586">3 (n = 855)</td> <td data-bbox="1038 504 1406 586">WMD -3.19 (-4.57 to -1.80; p&lt; 0.0001).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 586 890 672">change in levodopa dose (mg daily)</td> <td data-bbox="890 586 1038 672"></td> <td data-bbox="1038 586 1406 672"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 672 890 763">patient withdrawals because of ADEs</td> <td data-bbox="890 672 1038 763">5 (n=1178)</td> <td data-bbox="1038 672 1406 763">OR= 0.74 (0.51–1.07; p= 0.106)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="571 887 1023 920">4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul data-bbox="619 958 1458 1151" style="list-style-type: none"> <li>- Potential limitation includes the lack of head-to-head comparisons between COMT and MAO-B inhibitors.</li> <li>- Our main findings pertain to the effects of COMT and MAO-B inhibitors as a drug classes and we did not have adequate power to do indirect comparisons of the two drug classes.</li> </ul>	Outcome	# Trials (n=)	effect (95% CI, p= )	UPDRS total scores	2 (n=415)	WMD -5.03 (-7.38 to -2.68; p < 0.0001)	UPDRS ADL scores	3 (n = 855)	WMD -1.48 ( -2.13 to -0.83; p <0.0001).	UPDRS motor scores	3 (n = 855)	WMD -3.19 (-4.57 to -1.80; p< 0.0001).	change in levodopa dose (mg daily)			patient withdrawals because of ADEs	5 (n=1178)	OR= 0.74 (0.51–1.07; p= 0.106)
Outcome	# Trials (n=)	effect (95% CI, p= )																	
UPDRS total scores	2 (n=415)	WMD -5.03 (-7.38 to -2.68; p < 0.0001)																	
UPDRS ADL scores	3 (n = 855)	WMD -1.48 ( -2.13 to -0.83; p <0.0001).																	
UPDRS motor scores	3 (n = 855)	WMD -3.19 (-4.57 to -1.80; p< 0.0001).																	
change in levodopa dose (mg daily)																			
patient withdrawals because of ADEs	5 (n=1178)	OR= 0.74 (0.51–1.07; p= 0.106)																	
<p data-bbox="242 1193 512 1554">Fox, 2011 [5] The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease</p>	<p data-bbox="571 1193 751 1227">Fragestellung</p> <p data-bbox="571 1238 1406 1317">Review der Movement Disorder Society (seit 2013: International Parkinson and Movement Disorder Society)</p> <p data-bbox="571 1339 1437 1532">This current report updates the previous reviews and incorporates new data on (1) efficacy, (2) safety, and (3) implications for clinical practice of treatments for motor symptoms of PD published from January 2004 (2001 for nonpharmacological studies) to December 2010.</p> <p data-bbox="571 1570 692 1603">Methodik</p> <p data-bbox="571 1675 1417 1753">Population: Randomized controlled trials (RCTs) in idiopathic PD that measured motor symptoms as the end point.</p> <p data-bbox="571 1776 1437 1890">Intervention: Interventions included pharmacological, surgical, and nonpharmacological therapies that were commercially available in at least 1 country.</p> <p data-bbox="571 1912 735 1946">Komparator:</p>																		

	<p>Endpunkt:</p> <p>In most cases, articles were only selected for review that had:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• an established rating scale or well-described outcome measurement of end points;</li> <li>• a minimum of 20 subjects who were treated for a minimum duration of 4 weeks and that were reported in full-paper format in English.</li> </ul> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche: bis Dezember 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (nur DBS): 5 RCTs</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: in separater Publikation beschrieben [Goetz CG, Koller WC, Poewe W. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. <i>Mov Disord</i> 2002;17(Suppl 4): S1–S166]</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p>“Eight level I studies were reviewed involving the subthalamic nucleus (STN), pallidum, and thalamus as targets, using either deep brain stimulation (DBS) or lesioning. In all cases, surgery was performed for the indication of symptomatic adjunct to levodopa and/or to treat motor complications. Some surgical studies<sup>73,74</sup> used quality of life as the primary outcome measure but included comprehensive reporting of motor outcomes and were included in this review.</p> <p>(...)</p> <p>Efficacy conclusions: Based on these new studies, there is sufficient evidence to designate GPi DBS as efficacious as adjunctive treatment to levodopa and as efficacious for the management of both dyskinesia and motor fluctuations.”</p> <hr/> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>-</p>
<p>Jiang, 2014 [7]</p> <p>A systematic review of the impact of subthalamic nucleus stimulation on the quality of life of patients with Parkinson's disease</p>	<p>Fragestellung</p> <p>“The aim of this study is to systematically and critically review the available literature on the impact of STN stimulation on QoL outcomes among patients with PD.”</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Patienten mit idiopathischem M. Parkinson</p> <p>Intervention: STN-DBS</p>

	<p>Komparator: best medical treatment</p> <p>Endpunkt: QoL als primärer oder sekundärer Endpunkt, Follow-up mind. 6 Monate</p> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche: bis Mai 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 RCTs, 1 CBA mit insgesamt 1.193 Patienten, davon STN-DBS (n = 527) bzw. STN-DBS in Kombination mit GPi-DBS (2 RCTs, n = 65) versus best medical treatment</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Checkliste mit 7 Items nach Melnyk &amp; Fineout-Overholt [Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing &amp; healthcare: a guide to best practice. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams &amp; Wilkins Health; 2011], nur Studien mit mind. 60% Erfüllungsquote berücksichtigt</p>
	<p>Ergebnisdarstellung</p> <p>“The mean age was 59.1 years (range: 52.2-62.4; 71.18% were male) and the mean disease duration was 11.9 years (range: 7.3-16.0) in the studies reporting these variables.”</p> <p>“Participants had moderate to severe PD with Hoehn and Yahr (H and Y) [29] staging (range: 2-5).”</p> <p>“3.5. Changes in QoL as measured by the PDQ-39</p> <p>There was a significant improvement in QoL (PDQ-39) up to 6 months following STN-DBS in three RCTs and in one nonrandomized trial, and up to 12, 18, and 24 months postoperatively in one RCT each, compared with no improvement in the medical therapy group. Neurostimulation resulted in improvements of 24-38% in the PDQ-39 subscales for mobility, ADLs, emotional well-being, stigma, and bodily discomfort. Another study showed significant improvements in mobility, ADLs, and bodily discomfort.</p> <p>3.6. Changes in QoL as measured by the SF-36</p> <p>There was a 22% improvement in the physical summary score of the SF-36 questionnaire versus no change in the drug-only group.”</p>
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• “Common limitations were small sample size and limited information on the setting of the study, and the qualifications and training of the investigators, and a lack of reliability and validity outcome measures.”</li> <li>• “The main point to emerge from this review is that these</li> </ul>

	<p>studies on STN-DBS in patients with PD demonstrate an overall positive effect on QoL. Based on these studies, the benefits may last for 2 years.”</p>
<p>Perestelo-Pérez, 2014 [8] Deep brain stimulation in Parkinson’s disease: meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p>Fragestellung “the aim of this paper is to perform a systematic review and MA on the efficacy of DBS in improving motor signs, functionality and quality of life of PD patients.“</p>
	<p>Methodik</p> <p>Population: Patienten mit PD</p> <p>Intervention: DBS plus Medikation</p> <p>Komparator: Medikation alleine oder Medikation plus Sham-DBS</p> <p>Endpunkt: “Outcome measures of interest were motor function (as assessed by the UPDRS-III), waking time on good functioning without troublesome dyskinesias, levodopaequivalent dose reduction, medication-induced complications, activities of daily living, health-related quality of life, and neurocognitive and psychiatric effects”</p> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche: bis April 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 RCTs (n=1.184 Pat.)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: gemäß Risk-of-bias-Tool der Cochrane Collaboration</p>
	<p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Motor outcomes <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>UPDRS-III in the off-medication phase</i> “A statistically significant effect in favor of the DBS was obtained (WMD = 15.20, 95 % CI 12.23, 18.18, SMD = 1.35).” (5 RCTs, n=1.001), signifikante Heterogenität (I<sup>2</sup>=77%)</li> <li>○ <i>on-medication phase</i> “the difference obtained was also statistically significant in favor of DBS (WMD = 4.36, 95 % CI 2.80, 5.92, SMD = 0.53).”, (5 RCTs, 1.018 Pat.), signifikantr Heterogenität (I<sup>2</sup>=54%)</li> <li>○ <i>Waking time in good function without troublesome dyskinesias</i> “the effect obtained was statistically significantly favorable to DBS (WMD = 3.25 h, 95 % CI 1.78, 4.71,</li> </ul> </li> </ul>

SMD = 0.71).”, (4 RCTs, 719 Pat.), signifikante Heterogenität ( $I^2=75\%$ )

- Reduction of medication and medication-induced complications
  - Reduction of medication  
“statistically significant in favor of DBS (WMD = 452.3 mg/day, 95 % CI 288.5, 616.1, SMD = 1.36). (5 RCTs, 759 Pat.), signifikante Heterogenität ( $I^2=87\%$ )
  - medication-induced complications  
“statistically significantly favorable to the DBS group (WMD = 3.67, 95 % CI 3.03, 4.31; SMD = 1.13)”, (4 RCTs, 820 Pat.), signifikante Heterogenität ( $I^2=48\%$ )
  
- Activities of daily living and quality of life
  - change in activities of daily living with the UPDRS-II, in the off- medication phase  
“The difference obtained was favorable to the DBS group (WMD = 7.39, 95 % CI 5.65, 9.12; SMD = 1.05)”, (4 RCTs, 641 Pat.), signifikante Heterogenität ( $I^2=55\%$ )
  - on-medication phase  
“significantly better result for the DBS groups (WMD = 1.77, 95 % CI 0.11, 3.44, SMD = 0.33)”, (6 RCTs, 1.041 Pat.), signifikante Heterogenität ( $I^2=82\%$ )
  - health-related quality of life by means of the PDQ-39  
Improvement was statistically significantly higher for DBS (WMD = 7.43, 95 % CI 5.61, 9.26, SMD = 0.62), ), (5 RCTs, 980 Pat.), keine signifikante Heterogenität
  
- Neurocognitive effects
  - mental status, mood and behavioral problems (UPDRS-I)  
“statistically significant inter-group difference in favor of the DBS (WMD = 0.29, 95 % CI 0.06, 0.53, SMD = 0.16)”, (5 RCTs, 1.029 Pat.), keine signifikante Heterogenität
  - Demenz mittels Mattis Dementia Rating Scale (MDRS)  
“statistically significant difference in favor of the medication group (WMD = -1.01, 95 % CI -1.74, -0.28; SMD = -0.22)”, (4 RCTs, 636 Pat.), keine signifikante Heterogenität
  - Semantic fluency  
„statistically significant difference favorable to the medication group was found (SMD = -0.34, 95 % CI -0.52, -0.16)”, (4 RCTs, 643 Pat.), keine signifikante Heterogenität
  - phonemic fluency  
„statistically significant difference favorable to the medication group was found (SMD = -0.56, 95 % CI -0.73, -0.38)”, (3 RCTs, 518 Pat.), keine signifikante Heterogenität
  - verbal (immediate or delayed) and visuospatial memory (2 RCTs, n=378): kein signifikanter

	<p style="text-align: center;">Gruppenunterschied</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Stroop test “statistically significantly worse performance for the DBS group in the time taken to perform the interference task (SMD = -0.26, 95 % CI -0.47, -0.06)”, (2 RCTs, n=378)</li> <li>● Psychiatric effects <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) to assess mental health “statistically significant difference in favor of DBS (WMD = 2.07, 95 % CI 0.61, 3.53, SMD = 0.29)”, (2 RCTs, 359 Pat.), keine signifikante Heterogenität</li> <li>○ Depression mittels Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) “statistically significant difference in favor of the DBS group for the reduction of depressive symptoms (WMD = 2.00, 95 % CI 0.69, 3.30, SMD = 0.30)”, (3 RCTs, 380 Pat.), keine signifikante Heterogenität</li> </ul> </li> </ul> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>“In summary, although the number of RCTs on the efficacy of DBS in PD is small, the total sample size is relatively large, confirming the efficacy of the technique in the control of motor signs and improvement of patients’ functionality and quality of life. However, these benefits must be carefully weighed against the likelihood of adverse effects, both those derived from surgery (e.g., infection, bleeding) and those from cognitive or psychiatric effects.”</p> <p>Anmerkung FBMed:</p> <p>Für alle dargestellten Endpunkte mit signifikanter Heterogenität wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die die Heterogenität reduzierten, aber die Ergebnisse nicht signifikant beeinflussten (außer bei activities of daily living, on-medication phase, nach Ausschluss einer Studie kein signifikanter Effekt mehr vorhanden)</p>
--	--

## Leitlinien

<p>DGN, 2012 [3]</p> <p>Parkinson-Syndrome – Diagnostik und Therapie</p>	<p>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.</p> <p>beteiligt an Konsensusbildung: Die Deutsche Parkinson-Gesellschaft (DPG), Patientenselbsthilfegruppe deutsche Parkinson- Vereinigung e.V. (dPV), Bund Deutscher Neurologen (BDN), Bundesverband Deutscher Nervenärzte (BVDN)</p> <p><u>S2k- Leitlinie</u>; gültig bis 30.09.2014 (derzeit in Überarbeitung, geplante Fertigstellung 30.11.2014)</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: andere LL und ältere Version (aus 2008). Die Literaturlbasis wurde ergänzt um die seit den Erscheinungsdaten publizierten kontrollierten Studien und Metaanalysen zur Diagnose und Therapie der Parkinson Syndrome.</p> <p>LoE und GoR: k.A.</p>
	<p>Empfehlungen</p> <p><b>Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick</b></p> <p><input type="checkbox"/> Die pharmakologische Therapie des IPS sollte frühzeitig beginnen, effizient und gut verträglich sein. Ein frühzeitiger Therapiebeginn scheint den Langzeitkrankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, es gibt keine zuverlässigen Daten, die beweisen, dass ein späterer Behandlungsbeginn die Entwicklung von Komplikationen hinauszögert. Der Therapiebeginn sollte früh, d. h. direkt nach Diagnosestellung erfolgen.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Parkinson-Patienten mit spätem Erkrankungsbeginn</b> entwickeln seltener motorische Komplikationen als Patienten mit einem frühen Krankheitsbeginn. Insbesondere bei älteren und multimorbiden Patienten besitzen Dopamin-Agonisten ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil. Die medikamentöse Therapie sollte mit dem wirksamsten und gut verträglichen L-Dopa-Präparat eingeleitet werden. Bei älteren und multimorbiden Patienten sollte eine Monotherapie mit L-Dopa fortgesetzt werden, solange keine Wirkungsfluktuationen oder andere Therapiekomplikationen auftreten.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Parkinson-Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn</b> haben ein höheres Risiko, Dyskinesien unter einer L-Dopa-Therapie zu entwickeln. Neuere Daten lassen allerdings, zumindest unter höheren Dosierungen, auf ein erhöhtes Risiko für Impulskontrollstörungen und die pathologische Tagesmüdigkeit unter Dopamin- Agonisten schließen. Aus haftungsrechtlichen Gründen sollten alle Patienten über diese Risiken aufgeklärt werden. Bei früh-erkrankten Patienten ohne wesentliche Komorbidität sollte die medikamentöse Therapie mit einem Non-Ergot- Dopaminagonisten eingeleitet werden. Bei unzureichender Wirkung einer Monotherapie mit Dopamin-Agonisten</p>



oder Unverträglichkeit von Dopamin- Agonisten bevor eine ausreichend wirksame Dosis erreicht wurde, sollte zur weitergeführten Agonistentherapie eine Kombinationstherapie mit L-Dopa eingeleitet werden.

Es besteht keine Indikation für den Einsatz von COMT-Hemmern bei L-Dopa- Ersteinstellung oder bei Patienten mit stabiler L-Dopa-Antwort.

Patienten mit medikamentös ausbehandelten Fluktuationen profitieren von der Tiefen Hirnstimulation bezüglich Beweglichkeit und Lebensqualität.

### **L-Dopa**

L-Dopa (immer in fester Kombination mit einem Decarboxylase-Inhibitor, Verhältnis 4:1) ist das wirksamste Medikament für die Behandlung des IPS.

L-Dopa wird in allen Stadien der Erkrankung (frühe Monotherapie, bei nicht-fluktuierenden und fluktuierenden Patienten ohne und mit Dyskinesien, bei Patienten mit motorischen Komplikationen und mit nicht-motorischen Symptomen) eingesetzt.

L-Dopa ist als Monotherapie anderen Parkinson-Medikamenten (Amantadin, Anticholinergika, Dopamin-Agonisten, MAO-B-Hemmer) in seiner symptomatischen Wirkung überlegen. L-Dopa verzögert nach heutigem Kenntnisstand nicht die Krankheitsprogression und trägt zur Entstehung von Therapiekomplikationen (insbesondere Dyskinesien) bei. Andererseits ist durch die Einführung der L-Dopa-Therapie die Lebenserwartung von Parkinson-Patienten infolge der Vermeidung krankheitsbedingter Komplikationen deutlich gestiegen.

### **Parkinson-Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn (orientierend gemeint ist ein biologisches Alter < 70 Jahre) ohne wesentliche Komorbidität**

Therapieeinleitung mit einem Non-Ergot Dopamin-Agonisten Bei unzureichender Wirkung einer Monotherapie mit Dopamin-Agonisten oder Unverträglichkeit von Dopamin-Agonisten bevor eine ausreichend wirksame Dosis erreicht wurde, sollte zur weitergeführten Agonistentherapie eine Kombinationstherapie mit L-Dopa eingeleitet werden.

Bei Unverträglichkeit von Dopamin-Agonisten bereits in niedriger Dosierung sollte der Dopamin-Agonist abgesetzt und eine Therapie mit L-Dopa eingeleitet werden.

### **Parkinson-Patienten mit spätem Erkrankungsbeginn (orientierend gemeint ist ein biologisches Alter > 70 Jahre) oder multimorbide Patienten**

Therapieeinleitung mit L-Dopa

**Bei benötigtem besonders raschem Therapieeffekt** (z. B. bei Gefahr des Arbeitsplatzverlustes)

Therapieeinleitung mit L-Dopa unabhängig vom Erkrankungsbeginn.

Nach 4 - 6 Wochen Beginn empfiehlt sich insbesondere bei jüngeren Patienten eine zusätzliche Dopamin-Agonisten-Therapie und eine Reduktion bzw. Ausschleichen der L-Dopaeinzuleiten.

**Alternativtherapie bei milder Symptomatik** (geringgradig ausgeprägte Symptome, die noch nicht der Kontrolle durch L-Dopa oder eines Dopaminagonisten bedürfen)

Therapieeinleitung mit einem MAO-B-Hemmer

### **Kombinationstherapie**

Bei der initialen medikamentösen Therapieeinstellung sollte eine Monotherapie angestrebt werden. In manchen Fällen kann allerdings bereits in den ersten Monaten der Therapie eine Kombination verschiedener Parkinson-Medikamente notwendig werden:

- a) Ungenügende symptomatische Kontrolle nach Ersteinstellung auf MAO-B-Hemmer:

Im Falle einer nicht mehr ausreichend wirksamen Therapie mit einem MAO-B Hemmer wird man sich in der Regel zur Beibehaltung der Therapie und Kombination mit einem stärker wirksamen Dopaminergikum entschließen. Die Wahl zwischen LDopa oder Dopamin-Agonisten sollte entsprechend der oben aufgeführten Entscheidungskriterien der initialen Monotherapie getroffen werden.

- b) Unzureichende Wirkung einer Monotherapie mit Dopamin-Agonisten oder Unverträglichkeit vor Erzielen einer ausreichenden Dosis:

Unter Beibehalten der Agonistentherapie sollte eine Kombinationstherapie mit L-Dopa eingeleitet werden. Ziel ist die ausreichende, durchgehend wirksame symptomatische Behandlung bei geringer L-Dopa Dosis (soviel wie nötig, so wenig wie möglich).

Ob und in welchem Umfang zu dieser dopaminergen Basis-Kombinationstherapie im Stadium einer stabilen Therapieantwort ohne Fluktuationen weitere Medikamente zur Behandlung der motorischen oder nicht-motorischen Parkinson-Symptomatik hinzugefügt werden sollen, muss im Einzelfall entschieden werden.

In allen Therapiesituationen **nicht** sinnvoll sind:

- COMT-Hemmer als Monotherapie
- Anticholinergika bei alten oder kognitiv eingeschränkten Patienten
- L-Dopa ohne Decarboxylase-Hemmer, z. B. Mucuna pruriens

### **Tiefe Hirnstimulation**

„Es handelt sich um eine potente Behandlungsmethode des fortgeschrittenen Stadiums der Parkinson-Krankheit. Das Ausmaß der Besserung der OFF-Symptome liegt bei etwa 50-70% und erreicht die Wirkungsstärke von L-Dopa. Der Hauptvorteil liegt darin, dass die Wirkung über 24 Stunden anhält. Die Wirkungsflektuationen lassen unter der Behandlung nach oder verschwinden. Vorbestehende L-Dopa induzierte Dyskinesien werden durch die nach Stimulation mögliche Medikamenten Reduktion gemindert. Einzelsymptome wie Gangstörungen oder eine Parkinson-Dysarthrie sprechen manchmal schlechter an oder können sich verschlechtern. Das Verfahren ist für die Behandlung der Parkinson-Krankheit zugelassen. (...) Drei kontrollierte Studien haben gezeigt, dass die Tiefe Hirnstimulation bei fortgeschrittenen Patienten mit Fluktuationen die Motorik und die Lebensqualität auch dann noch bessert, wenn die medikamentöse Standard-Behandlung dies nicht mehr vermag (...).

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, eine ausgeprägte Depression und eine Demenz müssen ausgeschlossen sein.

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

Durch Dopaminergika induzierte Psychosen ohne Demenz sind keine Kontraindikation.

(...)

Die Stellung der OP-Indikation und die nachfolgende Beratung des Patienten und des unmittelbar betreuenden Neurologen ist eine verantwortungsvolle interdisziplinäre neurologisch-neurochirurgische Aufgabe, die stationär erfolgen muss und spezieller Erfahrung bedarf. Nur die Symptome werden gebessert, die auch auf L-Dopa ansprechen.“

### **Therapie bei Auftreten von Wirkungsflektuationen und Dyskinesien**

Die Empfehlungsstärken der Therapieleitlinien für

Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien hängen maßgeblich von der bereits vorbestehenden Parkinson Medikation, dem individuellen Beschwerdebild des Patienten, der Komorbidität, sowie der Komedikation ab. Daher können keine Empfehlungsstärken für die hier aufgeführten generellen therapeutischen Schritte ohne individuellen „Fall-Bezug“ gegeben werden.

### ***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:

- morgendliche Akinese vor der ersten Medikamenteneinnahme
- nächtliche Akinese
- postprandiale Akinese
- Akinese nach Auslassen/verspäteter Einnahme einer Einzeldosis

Im weiteren Krankheitsverlauf können weitere 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.

### **Therapie der Wirkungsfluktuationen:**

#### ***Wearing-off / End-of-dose Akinese***

Grundprinzip aller Maßnahmen ist die Wiederherstellung einer möglichst kontinuierlichen Stimulation dopaminerger Rezeptoren. Folgende Maßnahmen sind einzeln oder in Kombination möglich

- Erhöhung der Zahl der L-Dopa Tagesdosen bei gleichzeitiger Reduktion der Einzeldosis und Verkürzung der Einnahmeintervalle
- zusätzliche Gabe eines Non-Ergot-Dopamin-Agonisten (bei L-Dopa Monotherapie) oder Erhöhung der Dopamin-Agonisten-Dosis (ggf. bei gleichzeitiger Reduktion der L-Dopa-Dosis)
- Evtl. Umstellen eines Dopamin-Agonisten Standard Präparates auf ein Retard Präparat (Benefit durch Studien aber nicht gesichert)
- zusätzliche Gabe eines COMT-Hemmers bei bestehender L-Dopa-Therapie
- zusätzliche Gabe eines MAO-B-Hemmers

- Umstellung auf L-Dopa Retardpräparationen (cave: Variable Resorption am Tage (Mahlzeiten), daher schlechte Steuerbarkeit!)
- bei frühmorgendlicher oder nachmittäglicher Akinese: lösliches L-Dopa
- bei nächtlicher Akinese: L-Dopa Retard Präparation
- Konsequente Medikamenteneinnahme 30 – 60 min vor dem Essen zur Verbesserung der Resorption
- Intermittierend Apomorphin s.c
- Tiefe Hirnstimulation bei Therapieresistenz und entsprechender Behinderung

Welche Therapiestrategie gewählt wird, richtet sich wie oben beschrieben nach der individuellen Situation des Patienten. Das biologische Alter und die Komorbidität sind die maßgeblichen Faktoren. Bei jungen, ansonsten gesunden Patienten sollte vor Einsatz einer unnötigen Polypharmakotherapie die Erhöhung der Dopamin-Agonisten-Dosierung erwogen werden. Bei älteren und/oder multimorbiden Patienten, die bislang mit L-Dopa behandelt wurden, kann der COMT-Hemmer Entacapon oder die MAO-B-Hemmer Rasagilin oder Selegilin (Cave: kardiovaskuläre Nebenwirkungen) hinzugefügt werden. Eine Reduktion der L-Dopa-Einzeldosis kann bei Zunahme von Dyskinesien nachfolgend notwendig werden.

Weiterhin bedarf es im Krankheitsverlauf häufig einer Verkürzung der L-Dopa-Zeitintervalle bei teils gleichzeitiger Reduktion der L-Dopa-Einzeldosis (Cave: zu kleine Einzeldosierungen von L-Dopa (50-75 mg) schränken die Voraussagbarkeit der Wirksamkeit(-sdauer) ein).

### ***Paroxysmale “On-Off“-Fluktuationen***

Es kommen grundsätzlich die gleichen Therapieprinzipien wie bei Wearing-off/End of dose –Fluktuationen zur Anwendung. Erst wenn hierunter keine zufriedenstellende Besserung eintritt, kommen folgende Maßnahmen in Betracht:

- Gabe von Apomorphin subkutan injiziert (intermittierende Injektionen oder kontinuierliche Infusion)
- Intrajejunale L-Dopa-Infusion
- Wenn L-Dopa sensitiv - sprechen diese Fluktuationen auf die Tiefenhirnstimulation an

### ***Freezing***

- **Freezing im Off:** Behandlungsstrategien wie bei Wearing-off-/End-of-dose-Akinesien
- Physikalische Therapie: Gangschulung, Nutzung externer Stimuli (Musikalische Taktgeber, Antifreezing-Stock)
- **Freezing im On:** Klinisches Charakteristikum ist ein ausgeprägtes Freezing der Beine bei gleichzeitigen Dyskinesien der Arme und fehlendem Rigor der Arme. Es sollte keine weitere Steigerung der Dopaminergika vorgenommen werden, sondern häufig kann sogar eine Reduktion der Medikamente erfolgen.
- Die Tiefe Hirnstimulation bessert nur die Freezing-Formen, die

	<p>auch auf (höhere) Dosen von L-Dopa ansprechen.</p> <p>Anmerkung FBMed:</p> <p>Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch als einzige deutsche Leitlinie ergänzend dargestellt.</p> <p>Eine Differenzierung zwischen „label“ und „off label“-Gebrauch wird It Autoren nicht vorgenommen.</p>																										
SIGN, 2010 [9]	<p>SIGN = Scottish Intercollegiate Guidelines Network</p> <p>Methodik</p> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche: bis 2008</p> <p>Grundlage der Leitlinie: SIGN is a collaborative network of clinicians, other healthcare professionals and patient organisations and is part of NHS Quality Improvement Scotland. SIGN guidelines are developed by multidisciplinary groups of practising clinicians using a standard methodology based on a systematic review of the evidence.</p> <table border="1" data-bbox="561 958 1455 1556"> <thead> <tr> <th colspan="2">LoE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>1++</b></td> <td>High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</td> </tr> <tr> <td><b>1+</b></td> <td>well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias</td> </tr> <tr> <td><b>1 -</b></td> <td>Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias</td> </tr> <tr> <td><b>2++</b></td> <td>High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td><b>2+</b></td> <td>Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td><b>2 -</b></td> <td>Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal</td> </tr> <tr> <td><b>3</b></td> <td>Non-analytic studies, eg case reports, case series</td> </tr> <tr> <td><b>4</b></td> <td>Expert opinion</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="561 1556 1455 2016"> <thead> <tr> <th colspan="2">GoR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>A</b></td> <td>At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++,and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results</td> </tr> <tr> <td><b>B</b></td> <td>A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+</td> </tr> <tr> <td><b>C</b></td> <td>A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or</td> </tr> </tbody> </table>	LoE		<b>1++</b>	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias	<b>1+</b>	well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias	<b>1 -</b>	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias	<b>2++</b>	High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal	<b>2+</b>	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal	<b>2 -</b>	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal	<b>3</b>	Non-analytic studies, eg case reports, case series	<b>4</b>	Expert opinion	GoR		<b>A</b>	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++,and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results	<b>B</b>	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+	<b>C</b>	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or
LoE																											
<b>1++</b>	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias																										
<b>1+</b>	well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias																										
<b>1 -</b>	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias																										
<b>2++</b>	High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal																										
<b>2+</b>	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal																										
<b>2 -</b>	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal																										
<b>3</b>	Non-analytic studies, eg case reports, case series																										
<b>4</b>	Expert opinion																										
GoR																											
<b>A</b>	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++,and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results																										
<b>B</b>	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+																										
<b>C</b>	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or																										

	Extrapolated evidence from studies rated as 2++
<b>D</b>	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+
<b>GOOD PRACTICE POINTS</b>	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group
<p>Empfehlungen</p> <p><u>Drug efficacy in early disease</u></p> <p><b>LEVODOPA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Patients with early Parkinson’s disease and motor symptoms may be considered for treatment with levodopa in combination with a dopa decarboxylase inhibitor. (GoR A)</b></li> <li>➤ The lowest effective dose of levodopa should be used to minimise the incidence of adverse effects. (GOOD PRACTICE POINTS)</li> <li>➤ Surveillance for dopamine dysregulation syndrome should be undertaken in patients receiving levodopa or intermittent apomorphine. (GOOD PRACTICE POINTS)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Although the relative prevalence of dyskinesias with long term levodopa therapy may resemble that of dopamine agonists,68 there is evidence that patients treated with levodopa therapy for four to six years have approximately a 40% likelihood of experiencing motor fluctuations and a 40% risk of dyskinesias. (LoE 1+)</li> <li>• Alternative therapeutic agents are often employed as first line treatment to delay starting levodopa and thereby reduce the onset of disabling dyskinesias. (LoE 3)</li> <li>• Nausea and vomiting, common adverse effects of levodopa and DAs can be treated with domperidone, a peripheral D2 antagonist in a dose of 10-20 mg three times daily.(LoE 1+)</li> <li>• Impulse control disorders (ICDs) are uncommon with levodopa monotherapy. Pathological gambling and other ICDs may occur with dopamine dysregulation syndrome (DDS) where patients self escalate doses of levodopa and/or apomorphine to levels above those required to control motor symptoms and patients with DDS often exhibit severe dyskinesia and ‘off’ period dysphoria. (LoE 3)</li> </ul> <p><b>DOPAMINE AGONISTS</b></p> <p>Dopamine agonists may be classified as ergot derived (bromocriptine, pergolide and cabergoline) or non-ergot derived (apomorphine, pramipexole, ropinirole and rotigotine).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Patients with early Parkinson’s disease and motor symptoms may be considered for treatment with oral/transdermal dopamine agonists. (GoR A)</b></li> <li>➤ Ergot derived dopamine agonists should not be used as first line treatment for Parkinson’s disease. <b>(GoR B)</b></li> <li>➤ When an ergot derived dopamine agonist is used patients should undergo:</li> </ul>	

- baseline echocardiographic screening and regular follow-up scans to identify cardiac abnormalities
- baseline laboratory (eg erythrocyte sedimentation rate, serum creatinine) and radiological (eg chest X-ray) investigations with regular follow-up surveillance to identify serosal fibrosis. (GOOD PRACTICE POINTS)
- Patients should be warned about the potential for dopamine agonists to cause impulse control disorders and excessive daytime somnolence and be informed of the implications for driving/operating machinery. (GoR A)
- Healthcare professionals should discuss impulse control disorders with patients with Parkinson's disease who are taking dopamine agonists. (GOOD PRACTICE POINTS)

### **MONOAMINE OXIDASE B INHIBITORS (MAO-B)**

- **Patients with early Parkinson's disease and motor symptoms may be considered for treatment with monoamine oxidase B inhibitors. (GoR A)**

### **Anticholinergics**

- **Anticholinergic drugs should not be used as first line treatment in patients with Parkinson's disease. (GoR B)**
- Anticholinergics should not be given to patients with comorbidities such as cognitive impairment or clinically significant psychiatric illness. (GOOD PRACTICE POINTS)

Anticholinergics were associated with an increased frequency of neuropsychiatric and cognitive adverse events in comparison with placebo and should be used with caution particularly in those prone to cognitive impairment. (LoE 1+)

### **Amantadine**

There is insufficient evidence to support the use of amantadine in the treatment of patients with early Parkinson's disease.

The decision to add levodopa to non-levodopa monotherapy should be taken on an individual basis, taking into account the patient's overall level of symptoms, both motor and non-motor, and the risk of adverse effects. An informed discussion with the patient is essential and with the carer and Parkinson's disease specialist nurse with experience of managing the patient is desirable. (GOOD PRACTICE POINTS)

### **Pharmacological management of motor complications**

Patients with complex and disabling motor complications should be assessed regularly by Parkinson's disease/movement disorder specialists. In the later stages of PD, as nonmotor symptoms begin to dominate quality of life, the withdrawal of some drugs is often appropriate. These decisions should be made by specialists in



	<p>combination with the patient and their carers. (GOOD PRACTICE POINTS)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Monoamine oxidase B inhibitors may be considered for the treatment of motor complications in patients with advanced Parkinson’s disease. (GoR A)</li> <li>➤ Dopamine agonists (oral or transdermal) may be considered for the management of complications in patients with advanced Parkinson’s disease. The non-ergot agonists (ropinirole, pramipexole, and rotigotine) are preferable to the ergot agonists. (GoR A)</li> <li>➤ Intermittent subcutaneous apomorphine may be considered for the reduction in ‘off’ time in patients with advanced Parkinson’s disease. (GoR A)</li> <li>➤ Subcutaneous apomorphine infusions may be considered for the management of severe motor complications, but should only be provided in units with sufficient experience and resources. (GoR D)</li> <li>➤ Catechol-o-methyl transferase inhibitors may be considered for the reduction in ‘off’ time in patients with advanced Parkinson’s disease who have motor fluctuations. (GoR A)</li> <li>➤ Entacapone should be used in preference to tolcapone. (GOOD PRACTICE POINTS)</li> <li>➤ A systematic review concluded there were insufficient data to confirm whether amantadine was helpful in the management of motor complications, particularly dyskinesias. (LoE 1++)</li> <li>➤ Patients who have impaired quality of life due to motor fluctuations, and who are not responding to alterations in their oral medication should be considered for their suitability for other therapies, such as apomorphine, intraduodenal levodopa, or surgery. (GOOD PRACTICE POINTS)</li> </ul>
<p>Connolly, 2014 [2] Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review</p>	<p><i>Fragestellung:</i> To provide an evidence-based review of the initial pharmacological management of the classic motor symptoms of Parkinson disease; describe management of medication-related motor complications (such as motor fluctuations and dyskinesia), and other medication adverse effects (nausea, psychosis, and impulse control disorders and related behaviors)</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– K.A. zum Entscheidungsprozess zur Formulierung der Empfehlungen</li> <li>– Suchzeitraum der syst. Recherche: 1985 – Feb 2014</li> </ul>

	<p>LoE: Studies were classified using the American Academy of Neurology (AAN) Classification Scheme Requirements for Therapeutic Questions and rated on quality of evidence: class I (CI) and class II (CII) relate to randomized clinical trials (RCTs), class III (CIII) indicates other controlled trials, and class IV (CIV) indicates other</p> <p>GoR: The AAN Classification of Recommendations guidelines<sup>8</sup> were used to provide a level of recommendation</p> <p>A = established effective  B = probably effective  C = possibly effective  U = data inadequate or conflicting</p> <hr/> <p>Empfehlungen - Initiation of Therapy for Motor Symptoms in Early Parkinson Disease</p> <p>There are no established disease-modifying or neuroprotective therapies. Medication should be initiated when patients experience functional impairment or social embarrassment from their symptoms.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Initial therapy selection typically depends on a patient's specific symptoms and age.</li> <li>• If motor symptoms are mild but require therapy, before moving to more potent treatment such as a dopamine agonist or levodopa, a monoamine oxidase type B inhibitor (MAOBI; selegiline or rasagiline) may be tried.</li> </ul> <p>For those with more severely impaired activities of daily living, levodopa or a dopamine agonist is usually initiated.</p>
--	---

**Table 4. Treatment of Motor Symptoms of Parkinson Disease**

Medication Class	Efficacy <sup>a</sup>	Dosage	Level of Recommendation <sup>b</sup>		Indication	Adverse Effects
			Monotherapy <sup>c</sup>	Adjunct Therapy		
<b>Levodopa-PDDI</b>						
Levodopa-carbidopa	1	Titrate to initial dose of 100/25 mg thrice daily; max, 1500/375 mg/d or more based on symptoms	A	A	All motor symptoms	Nausea, orthostatic hypotension, dyskinesia, and hallucinations
Levodopa-benserazide	1	Titrate to initial dose of 100/25 mg thrice daily; max, 1500/375 mg/d or more based on symptoms	A	A	All motor symptoms	Same as levodopa-carbidopa
<b>Dopamine agonists</b>						
Pramipexole	2	Start 0.125 mg thrice daily; max, 4.5 mg/d	A	A	All motor symptoms	Nausea, orthostatic hypotension, hallucinations, ICDs, edema, and increased sleepiness (including sleep attacks)
Pramipexole extended release	2	0.26 mg, 0.52 mg, 1.05 mg, 2.1 mg, or 3.15 mg once daily	A	A	All motor symptoms	Same as pramipexole
Ropinirole	2	Start 0.25 mg thrice daily; max, 24 mg/d	A	A	All motor symptoms	Same as pramipexole
Ropinirole prolonged release	2	6-24 mg once daily	A	A	All motor symptoms	Same as pramipexole
Rotigotine	2	Start 2 mg/24 h; max, 16 mg/24 h	A	A	All motor symptoms	Same as pramipexole
<b>MAOBIs</b>						
Selegiline	3	2.5 mg once daily; max, 5 mg twice daily	A	U	Early, mild symptoms, and MF	Stimulant effect, dizziness, headache, confusion, and exacerbation of levodopa adverse effects
Rasagiline	3	1 mg once daily	A	A	Early, mild symptoms, and MF	Headache, arthralgia, dyspepsia, depression, flu-like syndrome, exacerbation of levodopa adverse effects, and constipation
<b>COMTIs</b>						
Entacapone	3	200 mg with each dose of levodopa; max, 8/d		A	MF	Dark-colored urine and exacerbation of levodopa adverse effects
Tolcapone	3	100-200 mg thrice daily		A	MF	Dark-colored urine, exacerbation of levodopa adverse effects, and hepatotoxicity
<b>Unspecified</b>						
Amantadine	4	Start 100 mg once daily; max, 4 times daily (thrice daily is typical)	U	C	Gait dysfunction and dyskinesia	Hallucinations, confusion, blurred vision, ankle edema, livedo reticularis, nausea, dry mouth, and constipation
<b>β-Blocker</b>						
Propranolol	5	Start 40 mg twice daily; max, 320 mg/d	U	U	Tremor	Fatigue and dizziness
<b>Anticholinergic</b>						
Trihexyphenidyl	4	Start 1 mg once daily; typical maintenance dose 2 mg thrice daily	U	U	Tremor	Hallucinations, CI, nausea, dry mouth, blurred vision, urinary retention, and constipation
Benzotropine	4	Start 0.5-1 mg once daily; usual dose 1-2 mg thrice daily	U	U	Tremor	Same as trihexyphenidyl
<b>Neuroleptic</b>						
Clozapine	Undetermined <sup>d</sup>	Start 6.25-12.5 mg at bedtime; max, 150 mg/d		C for tremor; U for dyskinesia	Tremor and dyskinesia	Agranulocytosis, myocarditis, seizures, sedation, and orthostatic hypotension

Abbreviations: CI, cognitive impairment; COMTIs, catechol-O-methyltransferase inhibitors; ICDs, impulse control disorders; MAOBIs, monoamine oxidase type B inhibitors; MF, motor fluctuations; PDDI, peripheral dopa decarboxylase inhibitor.

<sup>a</sup> Efficacy scored from 1 (most effective) to 5 (least effective).

<sup>b</sup> Level of recommendation is based on the number and strength of studies (as

defined by American Academy of Neurology classes I-IV as outlined in eTable 1 in the Supplement) available: A = established effective; B = probably effective; C = possibly effective; U = data inadequate or conflicting.<sup>13,17</sup>

<sup>c</sup> Cells are left empty when medication is not used as monotherapy.

<sup>d</sup> Refers only to the indeterminate efficacy of clozapine for tremor (not hallucinations or dyskinesia).

<p>Ferreira, 2013 [4]</p> <p>Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease</p>	<p>EFNS = European Federation of Neurological Societies</p> <p>MDS-ES = Movement Disorder Society–European Section</p> <p>To summarize the 2010 EFNS/MDS-ES evidence-based treatment recommendations for the management of PD. This summary includes the treatment recommendations for early and late PD.</p>																																																																						
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Suchzeitraum der Recherche: bis Dez 2010 (als Update einer älteren Version); Berücksichtigung von Studien, Meta-analysen und anderen Leitlinien</li> </ul> <p>LoE + GoR: Classification of scientific evidence and the rating of recommendations were made according to the EFNS guidance; This report focuses on the highest levels of evidence available. If the available evidence is Level IV, or the rating of recommendation is below C, 'good practice point' (GPP) is recommended.</p>																																																																						
	<p>Level of recommendation for the treatment of early PD</p> <table border="1" data-bbox="590 1008 1436 1747"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Therapeutic interventions</th> <th colspan="2">Level of recommendation</th> </tr> <tr> <th>Symptomatic control of parkinsonism</th> <th>Prevention of motor complications</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Levodopa</td><td>Effective (level A)</td><td>Not applicable</td></tr> <tr><td>Levodopa CR<sup>c</sup></td><td>Effective (level A)</td><td>Ineffective (level A)</td></tr> <tr><td>Apomorphine</td><td>Not used<sup>a</sup></td><td>Not used<sup>a</sup></td></tr> <tr><td>Bromocriptine<sup>b</sup></td><td>Effective (level B)</td><td>Effective (level B)</td></tr> <tr><td>Cabergoline<sup>b</sup></td><td>Effective (level B)</td><td>Effective (level A)</td></tr> <tr><td>Dihydroergocryptine<sup>b</sup></td><td>Effective (level A)</td><td>No recommendation<sup>c</sup></td></tr> <tr><td>Lisuride<sup>b</sup></td><td>Effective (level B)</td><td>Effective (level C)</td></tr> <tr><td>Pergolide<sup>b</sup></td><td>Effective (level A)</td><td>Effective (level B)</td></tr> <tr><td>Piribedil</td><td>Effective (level C)</td><td>No recommendation<sup>c</sup></td></tr> <tr><td>Pramipexole</td><td>Effective (level A)</td><td>Effective (level A)</td></tr> <tr><td>Pramipexole CR<sup>c</sup></td><td>Effective (level A)</td><td>Not available</td></tr> <tr><td>Ropinirole</td><td>Effective (level A)</td><td>Effective (level A)</td></tr> <tr><td>Ropinirole CR<sup>c</sup></td><td>Effective (level A)</td><td>No recommendation<sup>c</sup></td></tr> <tr><td>Rotigotine<sup>d</sup></td><td>Effective (level A)</td><td>No recommendation<sup>c</sup></td></tr> <tr><td>Selegiline</td><td>Effective (level A)</td><td>Ineffective (level A)</td></tr> <tr><td>Rasagiline</td><td>Effective (level A)</td><td>No recommendation<sup>c</sup></td></tr> <tr><td>Entacapone<sup>f</sup></td><td>No recommendation<sup>c</sup></td><td>Ineffective (level A)</td></tr> <tr><td>Tolcapone<sup>f</sup></td><td>No recommendation<sup>c</sup></td><td>No recommendation<sup>c</sup></td></tr> <tr><td>Amantadine</td><td>Effective (level B)</td><td>No recommendation<sup>c</sup></td></tr> <tr><td>Anticholinergics</td><td>Effective (level B)</td><td>No recommendation<sup>c</sup></td></tr> <tr><td>Rehabilitation</td><td>No recommendation<sup>c</sup></td><td>No recommendation<sup>c</sup></td></tr> <tr><td>Surgery</td><td>Not used</td><td>Not used</td></tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup>Subcutaneous apomorphine is not used in early PD.</p> <p><sup>b</sup>Ergot derivatives cannot be recommended as a first-line treatment because of the risk of valvular heart disorder.</p> <p><sup>c</sup>No recommendation can be made because of insufficient data.</p> <p><sup>d</sup>Transdermal patch.</p> <p><sup>e</sup>Controlled release.</p> <p><sup>f</sup>Entacapone and tolcapone should always be given with levodopa. Because of hepatic toxicity, tolcapone is not recommended in early PD.</p>	Therapeutic interventions	Level of recommendation		Symptomatic control of parkinsonism	Prevention of motor complications	Levodopa	Effective (level A)	Not applicable	Levodopa CR <sup>c</sup>	Effective (level A)	Ineffective (level A)	Apomorphine	Not used <sup>a</sup>	Not used <sup>a</sup>	Bromocriptine <sup>b</sup>	Effective (level B)	Effective (level B)	Cabergoline <sup>b</sup>	Effective (level B)	Effective (level A)	Dihydroergocryptine <sup>b</sup>	Effective (level A)	No recommendation <sup>c</sup>	Lisuride <sup>b</sup>	Effective (level B)	Effective (level C)	Pergolide <sup>b</sup>	Effective (level A)	Effective (level B)	Piribedil	Effective (level C)	No recommendation <sup>c</sup>	Pramipexole	Effective (level A)	Effective (level A)	Pramipexole CR <sup>c</sup>	Effective (level A)	Not available	Ropinirole	Effective (level A)	Effective (level A)	Ropinirole CR <sup>c</sup>	Effective (level A)	No recommendation <sup>c</sup>	Rotigotine <sup>d</sup>	Effective (level A)	No recommendation <sup>c</sup>	Selegiline	Effective (level A)	Ineffective (level A)	Rasagiline	Effective (level A)	No recommendation <sup>c</sup>	Entacapone <sup>f</sup>	No recommendation <sup>c</sup>	Ineffective (level A)	Tolcapone <sup>f</sup>	No recommendation <sup>c</sup>	No recommendation <sup>c</sup>	Amantadine	Effective (level B)	No recommendation <sup>c</sup>	Anticholinergics	Effective (level B)	No recommendation <sup>c</sup>	Rehabilitation	No recommendation <sup>c</sup>	No recommendation <sup>c</sup>	Surgery	Not used
Therapeutic interventions	Level of recommendation																																																																						
	Symptomatic control of parkinsonism	Prevention of motor complications																																																																					
Levodopa	Effective (level A)	Not applicable																																																																					
Levodopa CR <sup>c</sup>	Effective (level A)	Ineffective (level A)																																																																					
Apomorphine	Not used <sup>a</sup>	Not used <sup>a</sup>																																																																					
Bromocriptine <sup>b</sup>	Effective (level B)	Effective (level B)																																																																					
Cabergoline <sup>b</sup>	Effective (level B)	Effective (level A)																																																																					
Dihydroergocryptine <sup>b</sup>	Effective (level A)	No recommendation <sup>c</sup>																																																																					
Lisuride <sup>b</sup>	Effective (level B)	Effective (level C)																																																																					
Pergolide <sup>b</sup>	Effective (level A)	Effective (level B)																																																																					
Piribedil	Effective (level C)	No recommendation <sup>c</sup>																																																																					
Pramipexole	Effective (level A)	Effective (level A)																																																																					
Pramipexole CR <sup>c</sup>	Effective (level A)	Not available																																																																					
Ropinirole	Effective (level A)	Effective (level A)																																																																					
Ropinirole CR <sup>c</sup>	Effective (level A)	No recommendation <sup>c</sup>																																																																					
Rotigotine <sup>d</sup>	Effective (level A)	No recommendation <sup>c</sup>																																																																					
Selegiline	Effective (level A)	Ineffective (level A)																																																																					
Rasagiline	Effective (level A)	No recommendation <sup>c</sup>																																																																					
Entacapone <sup>f</sup>	No recommendation <sup>c</sup>	Ineffective (level A)																																																																					
Tolcapone <sup>f</sup>	No recommendation <sup>c</sup>	No recommendation <sup>c</sup>																																																																					
Amantadine	Effective (level B)	No recommendation <sup>c</sup>																																																																					
Anticholinergics	Effective (level B)	No recommendation <sup>c</sup>																																																																					
Rehabilitation	No recommendation <sup>c</sup>	No recommendation <sup>c</sup>																																																																					
Surgery	Not used	Not used																																																																					

**Practical recommendations for the treatment of early untreated PD**

The choice of drug depends on the impact of improving motor disability (better with levodopa) compared with the risk of motor complications (more common in younger patients, delayed by agonists) and neuropsychiatric complications (more common in older and cognitively impaired patients; greater with agonists)

Options include the following:

- MAO-B inhibitor (selegiline, rasagiline) (**Level A**)
- Oral or transdermal dopamine agonist. Pramipexole, piribedil, ropinirole and rotigotine are effective (**Level A**). Initial treatment with an agonist can be recommended in younger patients (GPP). Ergot derivatives are not recommended as first-line medication because of the risk of fibrotic reactions
- Levodopa is the most effective symptomatic drug (**Level A**). Controlled-release formulations or adding entacapone is not effective in the delay of motor complications (**Level A**)
- Amantadine or an anticholinergic (**Level B**)
- Rehabilitation: because of the lack of evidence in early-stage disease, a recommendation cannot be made

**Practical recommendations for the adjustment of initial therapy in patients without motor complications**

Patients not on dopaminergic therapy: If a patient has started on an MAO-B inhibitor, anticholinergic, amantadine or a combination of these, a stage will come when there is a requirement for adding levodopa or a dopamine agonist (GPP)

Patients on dopaminergic therapy:

If on dopamine agonist therapy:

- Increase the dose (GPP)
- Switch between agonists (Level C)
- Add levodopa (GPP)

If on levodopa:

- Increase the dose (GPP)
- Add an agonist (GPP)
- Add a COMT inhibitor (GPP)

Patients with disabling tremor; If significant tremor persists:

- Anticholinergics (GPP)
- Clozapine (Level B)
- Beta-blockers (propranolol)
- Deep brain stimulation

## **Recommendations for the treatment of motor complications in PD**

### **Motor fluctuations**

Wearing-off (end-of-dose akinesia, predictable ON–OFF):

- Adjust levodopa dosing: adjustments in the frequency of dosing may attenuate wearing-off (GPP)
- Add COMT or MAO-B inhibitors: no recommendations can be made on which should be chosen first – all reduce OFF time by about 1–1.5 h/day. The only direct comparison (**Level A**) showed no difference between entacapone and rasagiline. Tolcapone, although more effective than entacapone, is potentially hepatotoxic and only recommended in patients failing on other medications
- Add dopamine agonists: non-ergot dopamine agonists are first-line compounds. Dopamine agonists reduce OFF time. None has proven superior, but switching from one agonist to another can be helpful (**Level B/C**)
- CR levodopa: may improve wearing-off (**Level C**) and night-time akinesia (GPP)
- Add amantadine or an anticholinergic: the addition of an anticholinergic (in younger patients) or amantadine may improve symptoms (GPP)

### **Severe motor fluctuations**

- Deep brain stimulation (DBS) of the STN or the GPi is effective against motor fluctuations and dyskinesia (**Level A**), but because of risk for adverse events, the procedure is only recommended for patients below the age of 70 without major psychiatric or cognitive problems
- Subcutaneous apomorphine as penject (**Level A**) or pump (**Level C**)
- Intrajejunal levodopa/carbidopa enteric gel administered through percutaneous gastrostomy (**Level C**)

### **Unpredictable ON–OFF**

- DBS of the STN is effective (**Level A**). In studies of treatment for wearing-off, patients with unpredictable ON–OFF were either not included or uncommon. Therefore, insufficient evidence exists to conclude whether the results are valid for unpredictable ON–OFF
- The strategies described for dyskinesia and wearing-off should be considered (GPP)
- For delayed ON, dispersible levodopa and subcutaneous injections of apomorphine have some value (**Level C**).
- Reduction or redistribution of dietary proteins may be helpful,

more practical approach is to take levodopa on an empty stomach about 1 h before, or at least 1 h after, each meal (Class IV)

### **Freezing**

- Options for OFF freezing are the same as for wearing-off
- Freezing during ON often does not respond to dopaminergic strategies
- Visual or auditory cues are empirically useful for facilitating the start of motor acts (**Level C**)

### **Dyskinesias**

- Reduce levodopa dose, at the risk of increasing OFF. The latter can be compensated for by increasing the number of doses or a dopamine agonist (**Level C**)
- Discontinue/reduce MAO-B or COMT inhibitors (GPP), at the risk of worsening wearing-off
- Amantadine (**Level A**) (200–400 mg/day)
- DBS of the STN allows reduction in dopaminergic treatment (**Level A**).
- GPi stimulation may reduce severe dyskinesia (**Level A**)
- Add atypical antipsychotics, clozapine (**Level C**) or quetiapine (**Level C**). Clozapine is associated with potential serious adverse events (agranulocytosis, myocarditis) (GPP)
- Apomorphine continuous subcutaneous infusion allows reduction of levodopa (**Level C**)
- Intrajejunal levodopa infusion (**Level C**)

### **Biphasic dyskinesia**

- Biphasic dyskinesias can be very difficult to treat and have not been studied in specific Class I–III studies
- STN-DBS is effective (**Level A**)
- The strategies described for peak-dose dyskinesias can be considered (GPP)
- Another option is increasing the size and frequency of levodopa doses, at the risk of increasing peak-dose dyskinesia. Larger, less frequent doses may give more predictable responses (GPP)
- Apomorphine and intrajejunal levodopa infusion can be tried (**Level C**)

### **Off-period and early-morning dystonias**

- Strategies for wearing-off can be applied (GPP)
- Additional doses of levodopa or dopamine agonist at night may be effective (GPP)
- DBS of STN or GPi (**Level A**)
- Botulinum toxin in OFF-period/early-morning dystonia (GPP)

Grimes, 2012 [6]  
 Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. Can J Neurol Sci. 2012;39: Suppl 4: S1-S30

**Methodik**  
 Erstellt entsprechend dem ADAPTE-Prozess (auf der Basis vorhandener LL von NICE, AAN [American Academy of Neurology] und EFNS [European Federation of Neurological Societies]);  
 Bewertung der LL mittels AGREE-Instrument  
 Suchzeitraum der syst. Recherche: bis 9/2008  
 Empfehlungsgrade:

**Table 2: Simplified Grading scheme from NICE, EFNS and AAN Guidelines**

Recommendation grade	Evidence
A	<ul style="list-style-type: none"> <li>Established as effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.</li> </ul>
B	<ul style="list-style-type: none"> <li>Probably effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.</li> </ul>
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>Possibly effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.</li> </ul>
D	<ul style="list-style-type: none"> <li>Expert opinion, formal consensus.</li> </ul>
U	<ul style="list-style-type: none"> <li>Data inadequate or conflicting given current knowledge, treatment is unproven.</li> </ul>
GPP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Good practice point.</li> </ul>

**Empfehlungen**

- DBS of the STN may be considered as a treatment option in PD patients to improve motor function and to reduce motor fluctuations, dyskinesia, and medication usage. Patients need to be counseled regarding the risks and benefits of this procedure. AAN Motor Fluctuations pg 993 Level C
- Bilateral GPi stimulation may be used in people with PD who:
  - have motor complications that are refractory to best medical treatment,
  - are biologically fit with no clinically significant active comorbidity
  - are levodopa responsive
  - have no clinically significant active mental health problems, for example depression or dementia. NICE R56 Level D
 (...)
- Preoperative response to levodopa should be considered as a factor predictive of outcome after DBS of the STN. Motor Fluctuations pg 994 AAN Level B  
 (...)
- Age and duration of PD may be considered as factors predictive of outcome after DBS of the STN. Younger patients



	<p>with shorter disease durations may possibly have improvement greater than that of older patients with longer disease durations. AAN Motor Fluctuations pg 994 Level C</p>
--	--

### Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 12.08.2014

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
#2	parkinson*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	paralysis agitans:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	hypokinetic rigid syndrome:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5	lewy bod*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 Publication Year from 2009 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Technology Assessments

MEDLINE (PubMed) Recherche nach Leitlinien und Systematischen Reviews am 12.08.2014

#	Suchfrage
#1	Search "parkinson disease"[MeSH Terms]
#2	Search (((((parkinson*[Title]) OR paralysis agitans[Title]) OR hypokinetic rigid syndrome[Title]) OR lewy bod*[Title/Abstract]) OR IPS[Title])
#3	Search (((((parkinson*[Title/Abstract]) OR paralysis agitans[Title/Abstract]) OR hypokinetic rigid syndrome[Title/Abstract]) OR lewy bod*[Title/Abstract]) OR IPS[Title/Abstract])
#4	Search #1 OR #2
#5	Search #1 OR #3
#6	Search (((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title])
#7	Search #5 AND #6
#8	Search #5 AND #6 Filters: published in the last 5 years
#9	Search (((((((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR treat*[Title/Abstract])
#10	Search "parkinson disease/drug therapy"[MeSH Terms]
#11	Search #4 AND #9
#12	Search #10 OR #11
#13	Search (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR

#	Suchfrage
	(meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))
#14	Search "meta analysis"[Publication Type]
#15	Search "technical report"[Publication Type]
#16	Search systematic [sb]
#17	Search #13 OR #14 OR #15 OR #16
#18	Search #12 AND #17
#19	Search #12 AND #17 Filters: published in the last 5 years
#20	Search #19 NOT #8

## Literatur:

1. **Baker WL, Silver D, White CM, Kluger J, Aberle J, Patel AA, Coleman CI.** Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism and Related Disorders* 2009; 15 (4): 287-94.
2. **Connolly BS, Lang AE.** Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* 2014; 311 (16): 1670-83.
3. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Parkinson-Syndrome, Diagnostik und Therapie (Stand September 2012). Berlin: DGN, 2012.  
[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-010l\\_S2k\\_Parkinson\\_Syndreome\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2012-09.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010l_S2k_Parkinson_Syndreome_Diagnostik_Therapie_2012-09.pdf), Zugriff am 05.04.2014.
4. **Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, Dietrichs E, Fabbrini G, Friedman A, Kanovsky P, Kostic V, Nieuwboer A, Odin P, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Schupbach M, Tolosa E, Trenkwalder C, Schapira A, Berardelli A, Oertel WH.** Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20 (1): 5-15.
5. **Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, Poewe W, Rascol O, Goetz CG, Sampaio C.** The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26 (Suppl 3): S2-41.
6. **Grimes D, Gordon J, Snelgrove B, Lim-Carter I, Fon E, Martin W, Wieler M, Suchowersky O, Rajput A, Lafontaine AL, Stoessl J, Moro E, Schoffer K, Miyasaki J, Hobson D, Mahmoudi M, Fox S, Postuma R, Kumar H, Jog M.** Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. *Can J Neurol Sci* 2012; 39 (4 Suppl 4): S1-30.
7. **Jiang JL, Lo SF, Tsai ST, Chen SY.** A systematic review of the impact of subthalamic nucleus stimulation on the quality of life of patients with Parkinson's disease. *Tzu Chi Medical Journal* 2014; 26 (3): 15-20.
8. **Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, Perez-Ramos J, Serrano-Perez P, Panetta J, Hilarion P.** Deep brain stimulation in Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol* 2014.
9. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN, 2010. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign113.pdf>, Zugriff am 06.08.2014.
10. **Stowe R, Ives N, Clarke CE, Deane K, van H, Wheatley K, Gray R, Handley K, Furstn A.** Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (7): CD007166.
11. **Talati R, Baker WL, Patel AA, Reinhart K, Coleman CI.** Adding a dopamine agonist to preexisting levodopa therapy vs levodopa therapy alone in advanced Parkinson's disease: a meta analysis. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (4): 613-23.

12. **Talati R, Reinhart K, Baker W, White CM, Coleman CI.** Pharmacologic treatment of advanced Parkinson's disease: a meta-analysis of COMT inhibitors and MAO-B inhibitors. *Parkinsonism and Related Disorders* 2009; 15 (7): 500-5.