

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2016-10-01-D-258 Opicapon

Stand: März 2016

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

Opicapon 2016-B-001 Behandlung der Parkinson-Krankheit (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-sensitive 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 Stufe 1
- Levodopa + Benserazid, Gruppe 2 in Stufe 1
- Levodopa + Carbidopa, Gruppe 1 in Stufe 1
- Levodopa + Carbidopa, Gruppe 2 in Stufe 1
- Levodopa + Carbidopa, Gruppe 3 in Stufe 1
- 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

Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
Safinamid: Beschluss vom 5. November 2015

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:	
Opicapon ATC-Code Handelsname®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung/Zulassungsantrag: Ongentys ist indiziert als Zusatztherapie zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Inhibitor (DDCI)-Präparaten bei erwachsenen Patienten mit Parkinson-Krankheit und End-of-Dose-Motorfluktuationen, die mit diesen Kombinationen nicht stabilisiert werden können.
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	Idiopathische Parkinson-Krankheit, insbesondere zur Verkürzung der „Off“-Phase bei Patienten, die zuvor mit schnellfreisetzenden Levodopa/Decarboxylasehemmern oder nur mit Levodopa behandelt wurden und motorische Fluktuationen aufwiesen. <u>Hinweis</u> Die Erfahrungen mit Levodopa/Carbidopa-Retardtabletten bei zuvor nicht mit Levodopa behandelten Patienten sind begrenzt. (FI Levodopa/Carbidopa-CT, Stand Januar 2014)
Levodopa in Kombination mit Benserazid N04BA11 generisch	Behandlung von Parkinson-Syndromen <u>Hinweis</u> nicht indiziert bei medikamentös induziertem Parkinson-Syndrom. (FI Levodopa/Benserazid-ratiopharm®, November 2014)
L-Dopa Infusionpumpe N04BA02 (Kombination mit Carbidopa)	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 Juli 2015)

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-CT, Stand November 2014)
Pergolid N04BC02 generisch	Pergolid-neuraxpharm [®] ist als Therapie der zweiten Wahl angezeigt zur Behandlung des Morbus Parkinson - als Monotherapie (ohne Levodopa/Decarboxylasehemmer) - 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. (FI Pergolid-neuraxpharm [®] , Stand April 2015)
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-Cripa [®] , 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 - als Monotherapie oder - 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. (FI Cabergolin-Teva [®] , Stand Februar 2015)
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: - Initialbehandlung als Monotherapie, um den Einsatz von Levodopa hinauszuzögern - 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) (FI Ropinirol Heumann, Stand März 2014)
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 Pramipexol Heumann, Stand April 2015)
Apomorphin N04BC07 APO-Go®	Zur Behandlung von motorischen Fluktuationen („ON-OFF“-Phänomen) bei Patienten mit Parkinson’scher Krankheit, die durch orale Antiparkinsonmittel nicht ausreichend behandelbar sind. (FI APO-go®, Stand Mai 2015)
Piribedil N04BC08 Clarium®	Behandlung der Parkinsonschen Krankheit: entweder in Monotherapie oder in Kombinationstherapie mit L-Dopa vom Behandlungsbeginn an oder sekundär. (FI Clarium®, Stand Oktober 2015)
Rotigotin N04BC09 Leganto®	Leganto® 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®, Stand Februar 2015)
Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer	
Safinamid N04BD03 Xadago	Xadago ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen. (FI Xadago, Februar 2015)
Selegilin N04BD01 generisch	Selegilin ist zur Behandlung der Parkinson-Krankheit indiziert. Es kann bei erstmalig diagnostizierter Erkrankung als Monotherapie oder in Kombination mit Levodopa mit und ohne peripheren Decarboxylase-Hemmer angewendet werden. (FI Xilopar®, Stand Juni 2013)
Rasagilin N04BD02 AZILECT®	AZILECT® 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®, Stand November 2013)
Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer	
Tolcapon N04BX01 Tasmar	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 Oktober 2015)
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 2015)
Kombinationen	
Levodopa/ Entacapone/ (Carbidopa) N04BA03	Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm [®] 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 [®] , Stand Mai 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. Akinesie - zur Behandlung der durch Neuroleptika und ähnlich wirkende Arzneimittel bedingte extrapyramidale Symptome wie Frühdyskinesie, Akathisie, Parkinsonoid (FI Amantadin-ratiopharm [®] , Stand März 2014)
Anticholinergika	
Trihexyphenidyl- hydrochlorid N04AA01	- bei Parkinson-Syndromen - bei durch Neuroleptika und ähnlich wirkende Arzneimittel bedingten extrapyramidalen Symptomen wie Frühdyskinesien, Akathisie, Parkinsonoid (FI Artane, Stand Juni 2015)
Biperiden N04AA02 generisch	- Alle Formen des Parkinsonismus - medikamentös bedingte extrapyramidale Symptome wie exzitomotorische Phänomene, Parkinsonoid, Akinesie, Rigidität, Akathisie, akute Dystonien (FI Akineton [®] , Stand Juli 2014)
Metixen N04AA03 Tremarit [®] ,	- zur unterstützenden Behandlung des Tremors bei Parkinson-Syndrom - (...) (FI Tremarit [®] , Stand Mai 2013)
Procyclidin N04AA04 Osnervan [®] ,	- (...) - Tremor bei Parkinson-Syndrom (FI Osnervan [®] , Stand März 2014)
Bornaprin N04AA11	- tremordominante Parkinsonsyndrome - (...) (FI Sormodren [®] , Stand April 2015)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

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

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Opicapon (Ongentys®):.....	7
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	7
Systematische Recherche:	7
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse.....	10
Cochrane Reviews	12
Systematische Reviews.....	12
Leitlinien	21
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	30
Literatur:	31
Anhang	32

Indikation für die Recherche bei Opicapon (Ongentys®):

Ongentys® ist indiziert als Zusatztherapie zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Inhibitor (DDCI)-Präparaten bei erwachsenen Patienten mit Parkinson-Krankheit und End-of-Dose-Motorfluktuationen, die mit diesen Kombinationen nicht stabilisiert werden können.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Siehe Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Parkinson-Syndrome“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 20.01.2016 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), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 815 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 10 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

AAN	American Academy of Neurology
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
ADL	Activities of daily living
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BDN	Bund Deutscher Neurologen
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
BVDN	Bundesverband Deutscher Nervenärzte
CBA	Controlled before and after trial
CCO	Cancer Care Ontario
CI	Confidence interval
COMTI	Catechol-O-methyl transferase Inhibitor
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DBS	Deep brain stimulation
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DPG	Deutsche Parkinson Gesellschaft
dPV	Deutsche Parkinson Vereinigung e. V.
EFNS	European Federation of Neurological Societies
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GPI	Globus pallidus interna
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k. A.	Keine Angabe
KNP	Kompetenznetzwerk Parkinson
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MDRS	Mattis Dementia Rating Scale
MOA-B	Monoamine Oxidase B
MAOBI	Monoaminoxidase B Inhibitor
MDS-ES	Movement Disorder Society-European Section
NCI	U.S. National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds ratio
PD	Parkinson's disease
PDQ	Parkinsons' disease questionnaire
QoL	Quality of life
RCT	Randomized controlled trial
SF	Short form
SMD	Standard mean difference
STN	Subthalamic nucleus
TRIP	Turn Research into Practice Database
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted mean difference

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>IQWiG, 2015 [6] Safinamid – Nutzenbe- wertung gemäß § 35a SGB V; Dossier- bewertung; Auftrag A15- 18</p>	<p>Fragestellung/Ziele: Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Safinamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit im mittleren bis späten Stadium mit Fluktuationen als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln). Der G-BA hat für die vorliegende Indikation folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: Die Zusatztherapie mit</p> <ul style="list-style-type: none">• einem Non-Ergot Dopaminagonisten <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none">• einem Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT-Hemmer) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none">• einem Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer). <p>Es wird vorausgesetzt, dass Levodopa in Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmer gegeben wird. Sollte unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen die Symptomkontrolle insuffizient sein, ist eine Tiefe Hirnstimulation in Erwägung zu ziehen.</p> <p>Population: erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen, die bereits mit einer stabilen Dosis Levodopa (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) therapiert werden.</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none">• Gesamtmortalität• Veränderung der „on“-Zeit• Veränderung der „off“-Zeit• UPDRS Teil I (kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung)• UPDRS Teil II (Aktivitäten des täglichen Lebens)• UPDRS Teil III (Motorik)• UPDRS Teil I bis III• Gesundheitsbezogenen Lebensqualität• Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis• Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis• Spezifische unerwünschtes Ereignis <p>Direkter Vergleich Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von Safinamid gegenüber Entacapon vor. Dies entspricht der Einschätzung des pU.</p> <p>Indirekter Vergleich Der pU führt einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [3] von Safinamid gegenüber Entacapon mit Placebo als Brückenkomparator durch. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit</p>
---	--

	<p>des Studienpools des pU für den indirekten Vergleich wurde 1 zusätzliche relevante Studie, BIA-91067-301 [4], identifiziert. Der Studienpool ist aufgrund des Fehlens dieser Studie im indirekten Vergleich nicht ausreichend informiert und der indirekte Vergleich wird nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Safinamid herangezogen.</p> <p>[3] Bucher et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.</p> <p>[4] Bial - Portela C. Efficacy and safety of BIA 9-1067 in idiopathic Parkinson's disease patients with "wearing-off" phenomenon: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov 06.01.2015 [Zugriff: 22.06.2015]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01568073.</p> <p>Ergebnis /Fazit</p> <p>Tabelle 4: Safinamid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <table border="1" data-bbox="475 607 1382 920"> <thead> <tr> <th>Anwendungsgebiet</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> <th>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen</td> <td>Zusatztherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ einem Non-Ergot Dopaminagonisten oder ▪ einem Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT-Hemmer^b) oder ▪ einem Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer) </td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Der pU wählt den COMT-Hemmer Entacapon als Vergleichstherapie.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen	Zusatztherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ einem Non-Ergot Dopaminagonisten oder ▪ einem Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT-Hemmer^b) oder ▪ einem Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer) 	Zusatznutzen nicht belegt
Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens					
Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen	Zusatztherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ einem Non-Ergot Dopaminagonisten oder ▪ einem Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT-Hemmer^b) oder ▪ einem Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer) 	Zusatznutzen nicht belegt					
<p>G-BA, 2015 [4]</p> <p>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Safinamid</p>	<p>Fazit:</p> <p>„Für die Behandlung der idiopathischen Parkinson Krankheit im mittleren bis späten Krankheitsstadium als Zusatztherapie bei Patienten mit Fluktuationen, die unter einer stabilen Dosierung von L-Dopa, alleine oder in Kombination mit weiteren Parkinsonmedikamenten, stehen, ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.“</p> <p>„In der Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse zu allen Endpunkten und unter Berücksichtigung der Unsicherheiten des indirekten Vergleichs ist daher für Safinamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Entacapon) bei Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen ein Zusatznutzen nicht belegt.“</p>						

Cochrane Reviews

Es wurden keine für die Indikation relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

Systematische Reviews

<p>Fox S et al., 2011 [3]</p> <p>The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease</p>	<p>Fragestellung</p> <p>Review der Movement Disorder Society (seit 2013: International Parkinson and Movement Disorder Society)</p> <p>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> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Randomized controlled trials (RCTs) in idiopathic PD that measured motor symptoms as the end point.</p> <p>Intervention: Interventions included pharmacological, surgical, and nonpharmacological therapies that were commercially available in at least 1 country.</p> <p>Komparator:</p> <p>Endpunkt:</p> <p>In most cases, articles were only selected for review that had:</p> <ul style="list-style-type: none"> • an established rating scale or well-described outcome measurement of end points; • 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. <p>Suchzeitraum der syst. Recherche: bis Dezember 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (nur DBS): 5 RCTs Qualitätsbewertung der Studien beschrieben in Goetz et al. 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 studies⁶⁸⁻⁷⁵ 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^{73,74} used quality of life as the primary outcome measure but included comprehensive reporting of motor outcomes and were included in this review. (...)</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</p>
--	--

	<p>and motor fluctuations.”</p> <p>⁶⁸ Anderson et al. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. Arch Neurol 2005;62:554–560.</p> <p>⁶⁹ Follett et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2010;362:2077–2091.</p> <p>⁷⁰ Esselink et al. Long-term superiority of subthalamic nucleus stimulation over pallidotomy in Parkinson disease. Neurology 2009;73:151–153.</p> <p>⁷¹ Esselink et al. Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: one year follow-up of a randomised observer-blind multicentre trial. Acta Neurochir (Wien) 2006;148:1247–1255; discussion 1255.</p> <p>⁷² Deuschl et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2006;355:896–908.</p> <p>⁷³ Schupbach et al. Neurosurgery in Parkinson disease: a distressed mind in a repaired body? Neurology 2006;66:1811–1816.</p> <p>⁷⁴ Williams et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. Lancet Neurol 2010;9:581–591.</p> <p>⁷⁵ Weaver et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. JAMA 2009;301: 63-73.</p> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren ./.</p>
<p>Stowe R et al., 2011 [9]</p> <p>Meta-Analysis of the Comparative Efficacy and Safety of Adjuvant Treatment to Levodopa in Later Parkinson's Disease</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To compare the effectiveness and safety of these drug classes and to investigate whether one class of drug provides better symptomatic control and/or with fewer side effects than another, we undertook a meta-analysis of data from all published randomized trials involving a dopamine agonist, COMTI, or MAOBI in patients with later PD (i.e. patients established on L-dopa and suffering from motor complications). The detailed results of this comprehensive meta-analysis are published in the Cochrane Library⁶ with the main results (which now also include rotigotine) summarized here.</p> <p>6. Stowe R, Ives N, Clarke CE, et al. 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.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: any randomized trials (including the first phase of crossover trials) in later PD. ... Trials involved PD patients of any age, receiving L-dopa (all durations) and who had developed motor complications.</p> <p>Intervention: orally administered dopamine agonist, COMTI, or MAOBI (adjuvant to L-dopa therapy (with all other aspects of planned treatment being the same in both arms))</p> <p>Komparator: Placebo (adjuvant to L-dopa therapy (with all other aspects of planned treatment being the same in both arms))</p> <p>Endpunkt: Outcome data extracted included off-time reduction, L-dopa dose reduction, changes in clinician-rated disability scales, e.g., Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) in the “on” state, dyskinesia, dystonia, and other adverse events and treatment compliance and withdrawals.</p>

Suchzeitraum der systematischen Recherche von 1998 bis Juni 2010
 Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten (Gesamt): 45 trials contributed data to 48 comparisons (8,034 participants analyzed) within the three adjuvant drug classes
 Qualitätsbewertung: k. A.

Ergebnisdarstellung

Off-time reduction

Vergleich versus Placebo + LD	# trials (n=)	mean difference hours/day (95% CI;p)	Heterogenität
All + LD	33 (n=6.158)	-1.08 (-1.22 to -0.93; p < 0.001)	I ² =55% Sign. Heterogenität
Dopamine agonist + LD	18 (n=3.210)	-1.57 (-1.83 to -1.31 p < 0.001)	I ² =29%
COMTI + LD	12 (n=2.060)	-0.83 (-1.04 to -0.62; p < 0.001)	I ² =54% Sign. Heterogenität
MAOBI + LD	3 (n=888)	-0.93 (-1.25 to -0.62; p < 0.001)	I ² =28%

Intraclass comparisons of the different drugs used found no evidence of a difference between the different dopamine agonists (P = 0.2) or MAOBIs (P = 0.1). However, there was evidence of a difference between the two COMTIs (P < 0.001), with participants randomized to tolcapone getting an extra hour of on-time (-1.6 hours/day, CI -2.0 to -1.2; P < 0.001) compared with those randomized to entacapone (-0.6 hours/day, CI -0.9 to -0.4; P < 0.001;

Levodopa dose reduction

Vergleich versus Placebo + LD	# trials (n=)	mean dose of levodopa mg/day (95% CI;p)	Heterogenität
All + LD	28 (n=4.929)	-55.62 (-60,60 to -48.65; p < 0.001)	I ² =84% Sign. Heterogenität
Dopamine agonist + LD	10 (n=1.927)	-110.7 (-128.37 to -93.12 p < 0.001)	I ² =71% Sign. Heterogenität
COMTI + LD	15 (n=2.216)	-52.07 (-61.09 to -43.05; p < 0.001)	I ² =82% Sign. Heterogenität
MAOBI + LD	3 (n=786)	-29.11 (-43.18 to -15.04; p < 0.001)	I ² =62% Sign. Heterogenität

Intraclass comparisons suggested possible differences in efficacy between the various dopamine agonists used (P = 0.03). The largest reductions in L-dopa dose were with pergolide and cabergoline, although these were based on data from just one trial each^{19,21} (Supporting Information Table 1). There was also evidence of a possible difference in efficacy between the two MAOBIs rasagiline and selegiline (P = 0.02), with a greater reduction in L-dopa dose with selegiline— though the selegiline data were from just one trial,⁵³ and the two trials of rasagiline only allowed the L-dopa dose to be adjusted

in the first 6 weeks of the trial.^{39,52} There was, however, a marked difference in efficacy between tolcapone and entacapone ($P < 0.001$), with greater reductions in L-dopa dose with tolcapone (-116.5 mg/day, CI -140.6 to -92.3; $P < 0.001$) than with entacapone (-41.6 mg/day, CI -51.4 to -31.9; $P < 0.001$). For both COMTIs, there was, however, significant heterogeneity between trials ($P \leq 0.002$), which was not obviously explained by drug dose or treatment schedule.

Clinician-Rated Disability Scales

Compared with placebo, adjuvant therapy improved symptom control as measured by the UPDRS, with a 1.4 point improvement (CI 1.1–1.7; $P < 0.001$; Fig. 3) in **UPDRS ADL score**, a 2.9 point improvement (CI 2.4–3.4; $P < 0.001$; Fig. 4) in **UPDRS motor score**, and a 3.3 point improvement (CI 2.0–4.5; $P < 0.001$; ...) in **UPDRS total score**. For all three UPDRS scores, there was significant heterogeneity between the three drug classes ($P < 0.001$).

UPDRS activities of daily living score

Vergleich versus Placebo + LD	# trials (n=)	mean difference (95%CI;p)	Heterogenität
All + LD	17 (n=2.960)	-1.38 (-1.68 to -1.08; $p < 0.001$)	$I^2=53\%$ Sign. Heterogenität
Dopamine agonist + LD	7 (n=1.319)	-2.08 (-2.56 to -1.60; $p < 0.001$)	$I^2=20\%$
COMTI + LD	10 (n=1.641)	-0.91 (-1.30 to -0.52; $p < 0.001$)	$I^2=29\%$

UPDRS motor score

Vergleich versus Placebo + LD	# trials (n=)	mean difference (95%CI;p)	Heterogenität
All + LD	21 (n=4.205)	-2.93 (-3.43 to -2.43; $p < 0.001$)	$I^2=62\%$ Sign. Heterogenität
Dopamine agonist + LD	8 (n=1.708)	-4.77 (-5.71 to -3.84; $p < 0.001$)	$I^2=52\%$
COMTI + LD	12 (n=2.057)	-2.02 (-2.68 to -1.37; $p < 0.001$)	$I^2=28\%$
MAOBI + LD	1 (n=440)	-2.90 (-4.29 to -1.51; $p < 0.001$)	./.

Overall incidence of side effects

The overall incidence of side effects was increased with adjuvant therapy (OR 1.6, CI 1.4–1.9; $P < 0.001$; Fig. 5), with constipation, dizziness, dry mouth, hallucinations, hypotension, insomnia, nausea, somnolence, and vomiting all increased with adjuvant therapy (...). There was some evidence of a difference in the overall incidence of side effects between drug classes ($P = 0.05$), with slightly more side effects seen with both dopamine agonists (OR 1.5, CI 1.2–1.8; $P < 0.001$) and COMTI (OR 2.0, CI 1.6–2.5; $P < 0.001$) than with

	<p>MAOBI (OR 1.3, CI 0.95–1.8; P = 0.1; Fig. 5). There was no evidence of any difference in the incidence of side effects between the different drugs used (dopamine agonists, P = 0.7; COMTI, P = 0.1; and MAOBI, P = 0.7; (...).</p> <table border="1" data-bbox="469 365 1390 680"> <thead> <tr> <th>Vergleich versus Placebo + LD</th> <th># trials (n=)</th> <th>Peto Odds ratio (95%CI;p)</th> <th>Heterogenität</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All + LD</td> <td>29 (n=5.601)</td> <td>1.64, (1.43–1.87; p < 0.001)</td> <td>I²=8%</td> </tr> <tr> <td>Dopamine agonist + LD</td> <td>14 (n=2.441)</td> <td>1.48 (1.21 to 1.81 p < 0.001)</td> <td>I²= k. A.</td> </tr> <tr> <td>COMTI + LD</td> <td>11 (n=2.214)</td> <td>2.00 (1.62 to 2.47; p < 0.001)</td> <td>I²= k. A.</td> </tr> <tr> <td>MAOBI + LD</td> <td>4 (n=946)</td> <td>1.32 (0.95 to 1.84; p =0.1)</td> <td>I²= k. A.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> The review confirms reports from individual studies that adjuvant therapy with a dopamine agonist, COMTI, or MAOBI reduces patients' off-time, reduces the required L-dopa dose, and improves UPDRS motor and ADL scores in PD patients with motor complications on L-dopa. However, this is at the expense of increased dyskinesia and numerous other side effects including constipation, dizziness, hallucinations, hypotension, insomnia, nausea, somnolence, and vomiting. Whilst it is clear that adjuvant therapy is beneficial in the treatment of later PD, it is less clear which class of adjuvant drug therapy, if any, is more effective. In summary, dopamine agonist, COMTI, or MAOBI used as adjuvant therapy to L-dopa are all effective in the management of later PD. This review suggests that dopamine agonists may be more effective than COMTI and MAOBI therapy. However, these comparisons are based on inference from indirect comparisons. To clarify the long-term balance of benefits and risks of adjuvant therapy, further large well-designed head-to-head randomized controlled trials assessing the differential impact of these drugs on patient-rated quality of life and cost effectiveness are needed. <p>Anmerkung FBMed: Diese Meta-Analyse basiert auf dem Cochrane Review Stowe et al 2010. Dort erfolgte die Qualitätsbewertung nach Cochrane Handbuch.</p>	Vergleich versus Placebo + LD	# trials (n=)	Peto Odds ratio (95%CI;p)	Heterogenität	All + LD	29 (n=5.601)	1.64, (1.43–1.87; p < 0.001)	I ² =8%	Dopamine agonist + LD	14 (n=2.441)	1.48 (1.21 to 1.81 p < 0.001)	I ² = k. A.	COMTI + LD	11 (n=2.214)	2.00 (1.62 to 2.47; p < 0.001)	I ² = k. A.	MAOBI + LD	4 (n=946)	1.32 (0.95 to 1.84; p =0.1)	I ² = k. A.
Vergleich versus Placebo + LD	# trials (n=)	Peto Odds ratio (95%CI;p)	Heterogenität																		
All + LD	29 (n=5.601)	1.64, (1.43–1.87; p < 0.001)	I ² =8%																		
Dopamine agonist + LD	14 (n=2.441)	1.48 (1.21 to 1.81 p < 0.001)	I ² = k. A.																		
COMTI + LD	11 (n=2.214)	2.00 (1.62 to 2.47; p < 0.001)	I ² = k. A.																		
MAOBI + LD	4 (n=946)	1.32 (0.95 to 1.84; p =0.1)	I ² = k. A.																		
<p>Jiang J-L et al., 2014 [7] A systematic review of the impact of subthalamic nucleus stimulation on the quality</p>	<p>Fragestellung "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> <p>Methodik Population: Patienten mit idiopathischem M. Parkinson Intervention: STN-DBS Komparator: best medical treatment Endpunkt: QoL als primärer oder sekundärer Endpunkt, Follow-up mind. 6 Monate</p>																				

<p>of life of patients with Parkinson's disease</p>	<p>Suchzeitraum der syst. Recherche: 1993 bis Mai 2013 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 Qualitätsbewertung der Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Checkliste mit 7 Items nach Melnyk & Fineout-Overholt • nur Studien mit mind. 60% Erfüllungsquote berücksichtigt <p>Melnyk & Fineout-Overholt. Evidence-based practice in nursing & healthcare: a guide to best practice. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2011</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. Two trials did not have details of the participants' ages or sexes. 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 There was a significant improvement in QoL (PDQ-39) up to 6 months following STN-DBS in three RCTs [10,15,18] and in one nonrandomized trial [28], and up to 12, 18, and 24 months postoperatively in one RCT each [11,14,27], 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 [10]. Another study showed significant improvements in mobility, ADLs, and bodily discomfort [28].</p> <p>3.6. Changes in QoL as measured by the SF-36 There was a 22% improvement in the physical summary score of the SF-36 questionnaire versus no change in the drug-only group [10].”</p> <p>¹⁰ Deuschl et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2006;355:896e908. ¹¹ Williams et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. Lancet Neurol 2010;9:581e91. ¹⁴ Schuepbach et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. N Engl J Med 2013;368:610e22. ¹⁵ Weaver et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. JAMA 2009;301:63e73. ¹⁸ Daniels et al. Is improvement in the quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease predictable? Mov Disord 2011;26:2516e21 ²⁷ Schüpbach et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. Neurology 2007;68:267e71. ²⁸ Just & Ostergaard. Health-related quality of life in patients with advanced Parkinson's disease treated with deep brain stimulation of the subthalamic nuclei. Mov Disord 2002;17:539e45. ²⁹ Hoehn & Yahr. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology 1967;17:427e42.</p>
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • “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.” • “The main point to emerge from this review is that these 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>Anmerkung FBMed: Überschneidung mit Studienpool von Perestelo-Pérez et al., 2014 [8]: Deuschl et al. (2006), Williams et al. (2010), Schuepbach et al. (2013) und Weaver et al. (2009)</p>
<p>Perestelo-Pérez L et al., 2014 [8]</p> <p>Deep brain stimulation in Parkinson’s disease: meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p>Fragestellung</p> <p>“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> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Patienten mit PD Intervention: DBS plus Medikation Komparator: Medikation alleine oder Medikation plus Sham-DBS 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” Suchzeitraum der syst. Recherche: bis April 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 RCTs (n=1.184 Patienten) Qualitätsbewertung der Studien: gemäß Risk-of-bias-Tool der Cochrane Collaboration</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Motor outcomes <ul style="list-style-type: none"> ○ <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 ($I^2=77\%$) ○ <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., signifikante Heterogenität ($I^2=54\%$) ○ <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, SMD = 0.71)”, 4 RCTs, 719 Pat., signifikante Heterogenität ($I^2=75\%$) • Reduction of medication and medication-induced complications <ul style="list-style-type: none"> ○ Reduction of Levodopa medication: “statistically significant in

	<p>favor of DBS (WMD=452.3 mg/day, 95 % CI 288.5, 616.1, SMD=1.36)" 5 RCTs, 759 Pat., signifikante Heterogenität ($I^2=87\%$)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 ○ ... ● Psychiatric effects <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 ○ 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
	<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>

	<ul style="list-style-type: none"> • 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) • Überschneidung mit Studienpool von Jiang et al., 2014 [7]: Deuschl et al. (2006), Williams et al. (2010), Schuepbach et al. (2013) und Weaver et al. (2009) 												
<p>Zhou CQ et al., 2014 [10]</p> <p>Meta-analysis of the efficacy and safety of long-acting non-ergot dopamine agonists in Parkinson's disease</p>	<p>Dieser SR enthält vier Studien²¹⁻²⁴ zu advanced stage of PD, davon sind drei Studien^{21,22,23} in dem SR von Stowe et al. [9] enthalten. Nicht enthalten ist die Studie von Schapira et al. (2011)²⁴ mit insgesamt 343 Studienteilnehmern. Die Ergebnisse dieses SR zu UPDRS ADL score und UPDRS motor score sind konsistent zum SR von Stowe et al.</p> <table border="1" data-bbox="470 701 1386 893"> <thead> <tr> <th colspan="3">Vergleich long acting non-ergot dopamine agonists + LD vs. Placebo + LD</th> </tr> <tr> <th>Outcome</th> <th># trials (n=)</th> <th>mean difference (95%CI); I²</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UPDRS ADL score</td> <td>4 (n=1.281)</td> <td>-2.08 (-2.63 to -1.53); I² = 35%</td> </tr> <tr> <td>UPDRS motor score</td> <td>4 (n=1.277)</td> <td>-4.34 (-5.45 to -3.21); I² = 0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>²¹ LeWitt et al. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system PREFER study. Neurology 2007;68:1262–7. ²² Poewe et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet Neurol 2007;6:513–20. ²³ Pahwa et al. Ropinirole 24-hour prolonged release randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. Neurology 2007;68:1108–15. ²⁴ Schapira et al. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. Neurology 2011;77:767–74.</p>	Vergleich long acting non-ergot dopamine agonists + LD vs. Placebo + LD			Outcome	# trials (n=)	mean difference (95%CI); I ²	UPDRS ADL score	4 (n=1.281)	-2.08 (-2.63 to -1.53); I ² = 35%	UPDRS motor score	4 (n=1.277)	-4.34 (-5.45 to -3.21); I ² = 0%
Vergleich long acting non-ergot dopamine agonists + LD vs. Placebo + LD													
Outcome	# trials (n=)	mean difference (95%CI); I ²											
UPDRS ADL score	4 (n=1.281)	-2.08 (-2.63 to -1.53); I ² = 35%											
UPDRS motor score	4 (n=1.277)	-4.34 (-5.45 to -3.21); I ² = 0%											

Leitlinien

<p>DGN, 2012 [1] 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. An Konsensusbildung beteiligt: Die Deutsche Parkinson-Gesellschaft (DPG), Patientenselbsthilfegruppe deutsche Parkinson- Vereinigung e.V. (dPV), Bund Deutscher Neurologen (BDN), Bundesverband Deutscher Nervenärzte (BVDN) <u>S2k- Leitlinie:</u> 15.07.2015: Gültigkeit der Leitlinie auf Antrag des Leitliniensekretariates verlängert bis 29.09.2017</p>
	<p>Methodik 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. LoE und GoR: k. A.</p>
	<p>Empfehlungen <i>Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 Behandlungskomplikationen hinauszögert. Der Therapiebeginn sollte früh, d. h. direkt nach Diagnosestellung erfolgen. • Parkinson-Patienten mit spätem Erkrankungsbeginn 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 Therapiekomplicationen auftreten. • Parkinson-Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn 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 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 (Levine et al. 2003). 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.

Levine et al. Diagnosis and treatment of Parkinson's disease: a systematic review of the literature. Evidence Report/Technology Assessment 2003; 57: 1–306

Bioverfügbarkeit

90% Bioverfügbarkeit bei oraler Präparationen von L-Dopa als Kapseln oder Tabletten

70% Bioverfügbarkeit: von L-Dopa Retardpräparationen

L-Dopa-Infusionstherapie (Duodopa-Pumpe)

Die intrajejunale Infusionstherapie ist zur Behandlung des Morbus Parkinson im fortgeschrittenen Stadium mit ausgeprägten Wirkungsfluktuationen zugelassen (Nyholm et al. 2005, Antonini et al. 2007). (...)

Die jejunale L-Dopa-Gabe wird in der Regel als Monotherapie empfohlen. Eine Kombination mit anderen Parkinson-Medikamenten ist aber im Einzelfall möglich. (...)

Formale Indikationskriterien für den Einsatz von L-Dopa-Infusionspumpen existieren nicht, jedoch empfehlen wir folgende Indikationsstellung (siehe auch Entscheidungskriterien in ► Tab. 9.6)

[siehe Anhang]

- a. Mit Tablettenform nicht mehr zu beherrschende Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien im fortgeschrittenen Stadium
- b. eine ausreichende soziale Versorgung für die Pflege der PEJ-(perkutan-endoskopisch-jejunalen-)Sonde muss gewährleistet sein.
- c. Indikationsstellung unter differenzialtherapeutischer Abwägung von tiefer Hirnstimulation und kontinuierlicher subkutaner Apomorphin-Gabe.

Antonini et al. Randomized duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Move Disord* 2007; 22: 1145–1149

Nyholm et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 216–223

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 Wirkungsfluktuationen lassen unter der Behandlung nach oder verschwinden. Vorbestehende L-Dopa induzierte Dyskinesien werden durch die nach Stimulation mögliche Medikamentenreduktion 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 (Deuschl et al. 2006, Follett et al. 2010, Williams et al. 2010).

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.“

Deuschl et al. German Parkinson Study Group. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2006; 355: 896–908

Follett et al. CSP468 Study Group. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2010; 362: 2077–2091

Williams et al. PD SURG Collaborative Group. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. Lancet Neurology 2010; 9: 581–591

Therapie bei Auftreten von Wirkungsfluktuationen 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.

Definition der Wirkungsfluktuationen

- ***Wearing off / End-of-dose Akinese:*** Die häufigste und im Verlauf am frühesten auftretende Form der Wirkungsschwankungen ist ein Nachlassen der Medikamentenwirkung ca. 4 - 6 Std. nach Einnahme (“wearing-off/end of-dose Effekt”).

Dieses Phänomen manifestiert sich am häufigsten als:

- 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.

	<p>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).</p> <p>Paroxysmale “On-Off“-Fluktuationen</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gabe von Apomorphin subkutan injiziert (intermittierende Injektionen oder kontinuierliche Infusion) • Intraejunale L-Dopa-Infusion • Wenn L-Dopa sensitiv - sprechen diese Fluktuationen auf die Tiefenhirnstimulation an <p>Freezing</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 auch auf (höhere) Dosen von L-Dopa ansprechen. <p>Anmerkung FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch als einzige deutsche Leitlinie ergänzend dargestellt. • Eine Differenzierung zwischen „label“ und „off label“-Gebrauch wird lt Autoren nicht vorgenommen. 												
<p>Grimes, 2012 [5] Canadian Guidelines on Parkinson’s Disease. Can J Neurol Sci. 2012;39: Suppl 4: S1-S30</p>	<p>Methodik</p> <p>Erstellt entsprechend dem ADAPTE-Prozess (auf der Basis vorhandener LL von NICE, AAN [American Academy of Neurology] und EFNS [European Federation of Neurological Societies])</p> <p>Bewertung der LL mittels AGREE-Instrument</p> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche: von 2000 bis 9/2008</p> <p>Empfehlungsgrade:</p> <table border="1" data-bbox="469 1675 1385 2013"> <thead> <tr> <th colspan="2">Table 2: Simplified Grading scheme from NICE, EFNS and AAN Guidelines</th> </tr> <tr> <th>Recommendation grade</th> <th>Evidence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>• Established as effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>• Probably effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>• Possibly effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>• Expert opinion, formal consensus.</td> </tr> </tbody> </table>	Table 2: Simplified Grading scheme from NICE, EFNS and AAN Guidelines		Recommendation grade	Evidence	A	• Established as effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.	B	• Probably effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.	C	• Possibly effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.	D	• Expert opinion, formal consensus.
Table 2: Simplified Grading scheme from NICE, EFNS and AAN Guidelines													
Recommendation grade	Evidence												
A	• Established as effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.												
B	• Probably effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.												
C	• Possibly effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.												
D	• Expert opinion, formal consensus.												

U	<ul style="list-style-type: none"> • Data inadequate or conflicting given current knowledge, treatment is unproven.
GPP	<ul style="list-style-type: none"> • Good practice point.
<p>Empfehlungen</p> <p>C42 For patients with PD with motor fluctuations the available evidence suggests: Entacapone and rasagiline should be offered to reduce off time. AAN Motor Fluctuations pg 990 Level A</p> <p>C43 Pramipexole and ropinirole should be considered to reduce off time. ***Tolcapone (hepatotoxicity) has limited availability in Canada and pergolide is not available in Canada secondary to its association with valvular fibrosis. ***AAN Motor Fluctuations pg 990 Level B</p> <p>C44 Modified-release levodopa preparations may be used to reduce motor fluctuations in people with later PD but should not be drugs of first choice. NICE R38 Level B</p> <p>C45 Amantadine may be considered for patients with PD with motor fluctuations in reducing dyskinesias. AAN Motor Fluctuations pg 991 Level C</p> <p>C46 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</p> <p>C47 Bilateral GPi stimulation may be used in people with PD who:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>(...)</p> <p>C50 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</p> <p>(...)</p> <p>C52 Age and duration of PD may be considered as factors predictive of outcome after DBS of the STN. Younger patients 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>	

Table 7: Treatment options for motor complications	
Reduce Off Time	
Treatment	Level of Evidence
First Line	
Entacapone	A
Rasagiline	A
Pramipexole	B
Ropinirole	B
Other Options	
Levodopa modified release	B
DBS STN	C
DBS GPi	D
Reduce Dyskinesia	
Amantadine	C
DBS STN	C
DBS GPi	D
Anmerkung FBMed: “The goal was not to create new recommendations, but to select from currently published, high quality guidelines whose recommendations were most clinically relevant for health care in Canada.”	
Ferreira JJ et al, 2013 [2] Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease	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>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> Suchzeitraum der Recherche: bis Dez 2010 (als Update einer älteren Version); Berücksichtigung von Studien, Meta-Analysen und anderen Leitlinien LoE + GoR: Classification of scientific evidence and the rating of recommendations were made according to the EFNS guidance [5]; 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>[5] Brainin et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. The Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Eur J Neurol 2004; 11:577–581.</p>

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**)

Anmerkung FBMed:

Vorgängerversion zu Ferraira et al 2013: **Oertel et al. 2009** Late (complicated) Parkinson's disease. In: Gilhus et al. (Eds). European handbook of neurological management; 2nd ed., Vol.1. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. S. 217-236.).

Funding: Financial support was received from MDS-ES, EFNS and Stichting De Regenboog (The Netherlands – review 2006) and Competence Network Parkinson (Germany – review 2010).

Detallierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 18.01.2016

#	Suchfrage
	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
1	MeSH descriptor: [Parkinsonian Disorders] explode all trees
2	parkinson*:ti,ab,kw
3	lewy bod*:ti,ab,kw
4	#1 or #2 or #3
5	#4 Publication Year from 2011 to 2016

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 18.01.2016

#	Suchfrage
1	Parkinsonian Disorders[MeSH]
2	Parkinson*[Title/Abstract]
3	lewy bod*[Title/Abstract]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
6	(#4) AND ((((((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 (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]))))
7	#5 OR #6
8	(#7) AND ("2011/001/01"[PDAT] : "2016/01/18"[PDAT])
9	(#8) AND ((((((drug[Title/Abstract] OR (drug therap*)[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract] OR treat[Title/Abstract] OR treatment*[Title/Abstract])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 18.01.2016

#	Suchfrage
1	Parkinsonian Disorders[MeSH]
2	Parkinson*[Title/Abstract]
3	lewy bod*[Title/Abstract]
4	#1 OR #2 OR #3
12	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title/Abstract])
13	(#12) AND ("2011/001/01"[PDAT] : "2016/01/18"[PDAT])
14	(#13) NOT ((comment[Publication Type] OR letter[Publication Type])
15	(#14) NOT(animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]))

Literatur:

1. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DNG).** Parkinson-Syndrome, Diagnostik und Therapie [online]. Registernummer 030-010. 30.09.2012. Düsseldorf (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF); 2011. [Zugriff: 15.01.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010l_S2k_Parkinson-Syndrome_Diagnostik_Therapie_2012_verlaengert.pdf.
2. **Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al.** 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.
3. **Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, et al.** 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.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Safinamid [online]. 05.11.2015. Berlin (GER): G-BA. [Zugriff: 15.01.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3425/2015-11-05_AM-RL-XII_Safinamid_2015-05-15-D-168_TrG.pdf.
5. **Grimes D, Gordon J, Snelgrove B, Lim-Carter I, Fon E, Martin W, et al.** Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. Can J Neurol Sci 2012;39(4 Suppl 4):S1-30.
6. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Safinamid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-18 [online]. 17.08.2015. Köln (GER): IQWiG. [Zugriff: 15.01.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 319). URL: https://www.iqwig.de/download/G14-01_Macitentan_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
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(2):15-20.
8. **Perestelo-Perez 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. Journal of Neurology 2014;261(11):2051-2060.
9. **Stowe R, Ives N, Clarke CE, Handley K, Furnston A, Deane K, et al.** Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. Mov Disord 2011;26(4):587-598.
10. **Zhou CQ, Zhang JW, Wang M, Peng GG.** Meta-analysis of the efficacy and safety of long-acting non-ergot dopamine agonists in Parkinson's disease (Provisional abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effects 2014(2):1094-1101.

Anhang

Tab. 9.6 Entscheidungskriterien für die Pumpentherapien und die tiefe Hirnstimulation.

Kriterium	Apomorphin s. c.- Pumpe	L-Dopa per Jejunalsonde	Tiefe Hirnstimulation
Alter < 70 Jahre	++	++	++
Alter > 70 Jahre	+	++	-
leichte bis mäßige Demenz	+	++*	-
schwere Demenz (MME < 10)	++	++	---
Tremor (pharmakoresistent)	-	-	+++
medikamentös induzierte Psychose	+	++	+
Testbarkeit des Verfahrens	+++	+	---
Unabhängigkeit des Patienten	++	+	+++
Bedienbarkeit durch Patienten	-	+	0
Betreuungsumfeld nicht vorhanden	--	--	+
Vermeidung chirurgischer Komplikationen	0	-	---
* bei Neigung zu Psychosen			
** Einzelfallentscheidung; cave bei Agitiertheit			
+++ sehr gut geeignet			
++ gut geeignet			
+ mäßig geeignet			
- nicht geeignet/unvorteilhaft			
-- sehr ungeeignet/relative Kontraindikation			
--- absolut ungeeignet/strenge Kontraindikation			
0 unzutreffend/keine Angabe			

Aus DGN [1], Seite 23