

Studie zur Bestandserhebung und Therapieoptimierung der Pharmakotherapie von Parkinson-Patienten nach Kriterien der Arzneimitteltherapiesicherheit

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Pharmazie der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Saskia Katharina Eva Müller-Rebstein

aus **Göttingen**

Marburg/Lahn **2016**

Erstgutachter: Prof. Dr. Carsten Culmsee

Zweitgutachter: Prof. Dr. Claudia Trenkwalder

Co-Gutachter: Prof. Dr. Günter Höglinger

Eingereicht am: 09.11.2016

Tag der mündlichen Prüfung am: 21.12.2016

Hochschulkennziffer: 1180

Meiner Familie

ERKLÄRUNG

Ich versichere, dass ich meine Dissertation

„Studie zur Bestandserhebung und Therapieoptimierung der Pharmakotherapie von Parkinson-Patienten nach Kriterien der Arzneimitteltherapiesicherheit“

selbstständig ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen bedient habe. Alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate sind als solche gekennzeichnet.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

Marburg, den

.....

Saskia Katharina Eva Müller-Rebstein

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Multimorbidität und Polymedikation im Alter.....	1
1.2	Arzneimitteltherapiesicherheit bei Morbus Parkinson.....	3
1.3	Medikamentöse Therapie des Morbus Parkinson.....	4
1.3.1	Levodopa.....	5
1.3.2	Dopamin-Agonisten.....	9
1.3.3	COMT-Inhibitoren.....	15
1.3.4	MAO-B-Hemmer.....	19
1.3.5	NMDA-(Rezeptor)-Antagonisten.....	23
1.4	Verschiedene Arten von Arzneimittelinteraktionen.....	27
1.4.1	CYP-Interaktionen.....	31
1.4.2	Interaktionen mit QT-Zeit verlängernden Medikamenten.....	37
1.5	Verschiedene Arten von Kontraindikationen.....	41
1.6	Medikationsanalyse und -management.....	41
2	Fragestellungen und Zielsetzung der Studie.....	44
3	Durchführung der Studie und Methoden.....	46
3.1	Studienentwicklung.....	46
3.2	Studienprotokoll.....	47
3.2.1	Studiendesign.....	47
3.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	47
3.2.3	Ethikkommissionsvotum.....	50
3.3	Datenbankplanung.....	50
3.4	Ablauf und Durchführung der Studie.....	52
3.5	Datenauswertung und Statistik.....	54
4	Ergebnisse.....	57
4.1	Studienpopulation.....	57
4.2	Studienergebnisse des CRF Teil I.....	58

4.2.1	Verordnungshäufigkeit von Wirkstoffen in der Parkinson-Medikation	58
4.2.2	Komedikation nach ATC Klassifikationssystem	62
4.2.3	Behandlungsprobleme und Komorbiditäten.....	71
4.3	Studienergebnisse des CRF Teil II	74
4.3.1	Cluster von Interaktionen und Kontraindikationen unterteilt nach Arzneistoffklassen.....	74
4.3.2	Interaktionen und Kontraindikationen der Anti-Parkinson-Wirkstoffe	81
4.3.3	Entwicklung der Interaktions- und Kontraindikationscluster von Aufnahme zu Entlassung	107
5	Diskussion.....	110
5.1	Studiendesign.....	110
5.2	Studienergebnisse	112
5.2.1	Ergebnisse aus CRF Teil I.....	112
5.2.2	Ergebnisse aus CRF Teil II und Ableitung von Handlungsempfehlungen	114
5.2.3	Zusammenfassende Diskussion der relevantesten Studienergebnisse	135
6	Fazit und Ausblick	137
7	Zusammenfassung.....	140
8	Summary	142
9	Anhang.....	144
	Anhang A (CRF Teil 1).....	145
	Anhang B (CRF Teil 2)	150
	Anhang C (Studienprotokoll)	169
	Anhang D (Ethikvoten)	177
	Anhang E (Patienteninformation und Einverständniserklärung).....	180
	Anhang F (Behandlungsprobleme und Komorbiditäten)	184
	Anhang G (Zuordnung von ATC-Codes zu den Wirkstoffgruppen aus CRF II)	190
	Anhang H (Verschriebene Wirkstoffe in der Komedikation nach ATC-Klassifizierung) .	192
	Literaturverzeichnis.....	199

Abbildungsverzeichnis	212
Tabellenverzeichnis.....	216

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT1	5-Hydroxytryptamin 1
ABC	ATP-binding cassette
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
AUC	Area under the curve
AV	Atrioventrikular
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CRF	Case Report Form
CYP	Cytochrom-P-450
COMT	Catechol-Ortho-Methyltransferase
DDCI	Dopa-Decarboxylase-Inhibitor

DDD	Defined Daily Dose
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	Diagnosis Related Groups
EKG	Elektrokardiographie
EMA	European Medicines Agency
EPMS	Extrapyramidal-motorische Störungen
FDA	Food and Drug Administration
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCT	Hydrochlorothiazid
HERG	Human Ether-a-go-go Related Gene
HWZ	Halbwertszeit
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10-German Modification
ICH-GCP	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use- Good Clinical Practice
ID	Identification Number

IK _r	Schnell (rapid) aktivierender delayed rectifier Kaliumauswärtsstrom
INR	International Normalized Ratio (Quickwert, Prothrombinzeit)
IPS	Idiopathisches Parkinson Syndrom
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LADME	Liberation, Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion
MAO	Monoaminoxidase
MRT	Magnetresonanztomographie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
NW	Nebenwirkung
NYHA	New York Heart Association
PWS	Parkinson-Wirkstoff
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor
SSRI	Selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor
TdP	Torsade-de-Pointes
TTE	Transthorakale Echokardiographie

UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
U.K.	United Kingdom
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Multimorbidität und Polymedikation im Alter

„Es ist schön, dass wir immer älter werden ... Aber älter zu werden ist nicht immer schön.“ (www.priscus.net)

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten sowie die Komplexität von Multimorbidität steigt mit zunehmendem Alter. [1] Die im Alter vorliegenden Krankheiten sind zudem häufig chronisch und irreversibel, wodurch die Krankheitsfolgen, damit einhergehende Funktionseinschränkungen sowie die erforderlichen Arzneimitteltherapien in komplexer Weise ineinandergreifen. [1] Während der Begriff der Multimorbidität weder national noch international verbindlich definiert ist, versteht die „Hausärztliche Leitlinie: Multimedikation“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin unter Multimorbidität das gleichzeitige Auftreten zwei oder mehrerer chronischer oder akuter Erkrankungen bei einer Person. [2, 3] Die „Berliner Altersstudie“, eine repräsentative Querschnittuntersuchung an über 70-Jährigen, konnte zeigen, dass bei 88% der älteren Patienten mindestens fünf Erkrankungen gleichzeitig vorlagen. [4]

Da Multimorbidität ein typisches Charakteristikum älterer Patienten ist, ist es nicht überraschend, dass im Jahr 2014 laut Arzneimittelverordnungsreport 2015 55% des Defined Daily Dose (DDD)-Volumens und 43% des gesamten Arzneimittelumsatzes der gesetzlich Krankenversicherten (GKV-Arzneimittelumsatz) auf Versicherte ab 65 Jahren entfielen, die bisher lediglich 22% der Bevölkerung ausmachen. [5]

Die internationale ATC/DDD-Klassifikation der WHO erlaubt es, Tagestherapiekosten von Arzneimitteln vergleichbar zu machen. [6] Die DDD-Angaben sind als rechnerische, statistische Größe ein Mittelwert der verwendeten Dosierungsempfehlungen für die Hauptindikation eines Wirkstoffs bei Erwachsenen. [7] Laut WHO dienen sie für Zwecke der Arzneimittelverbrauchsforschung. Die gesetzliche Grundlage hierfür bietet § 73 im Fünften Buch Sozialgesetzbuch (SGB V). In Deutschland veröffentlicht das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) die offiziellen Angaben für die DDDs. [8]

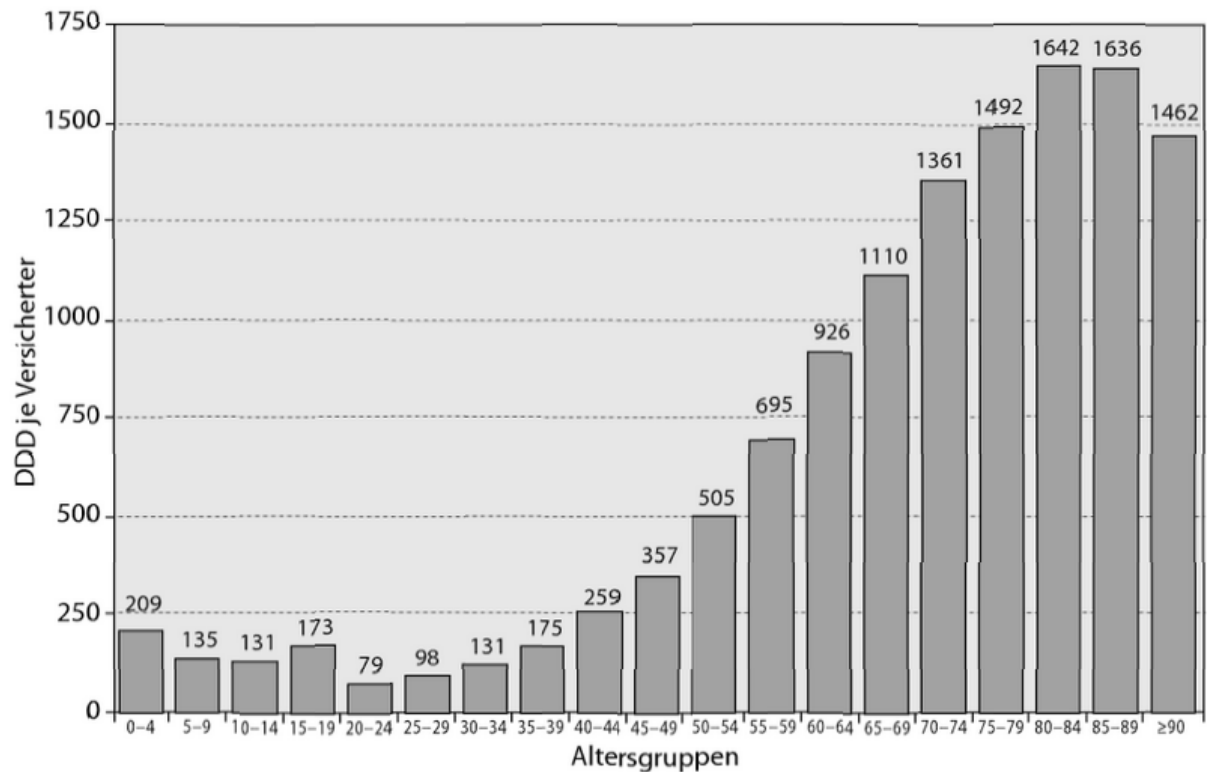


Abbildung 1: Mittelwerte der Tagesdosen (DDD) in Fünfjahresschritten nach dem Lebensalter [5]

Die in Abbildung 1 dargestellte Verteilung ergibt sich, wenn der Mittelwert der Tagesdosen in Fünfjahresschritten nach dem Lebensalter aufgegliedert wird. [5]

Laut Definition der Weltgesundheitsorganisation WHO spricht man von einer Polymedikation, wenn mehr als fünf Medikamente gleichzeitig verordnet werden. Die Anzahl der „drug-drug-interactions“ steigt laut Studienlage exponentiell mit der Zahl der verordneten Substanzen. Somit ist die Polypharmazie der entscheidende Risikofaktor für das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und spielt folglich noch eine größere Rolle als die Verordnung von inadäquaten Substanzen. [9]

Der Anteil der über 65-jährigen mit Polymedikation liegt bei 36%. [10] Dies macht Patienten ab einem Alter von 65 Jahren zu einer bedeutenden Risikogruppe für arzneimittelbezogene Probleme.

1.2 Arzneimitteltherapiesicherheit bei Morbus Parkinson

„Wenn eine Substanz keine Nebenwirkungen zeigt, besteht der dringende Verdacht, dass sie auch keine Hauptwirkung hat“

(Prof. Gustav Kuschinsky, Pharmakologe)

Das Parkinson Syndrom ist eine der größten neurologischen Erkrankungsgruppen. Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung liegt bei 108-257/100 000 Einwohnern, bei Personen älter als 65 Jahre bei 1-2% [11]. Zurzeit gibt es ca. 220.000 Parkinson-Patienten in Deutschland. [12] Unter der Bezeichnung werden unterschiedliche Krankheitsbilder mit einer progredienten, überwiegend bradykinetisch-rigiden Symptomatik zusammengefasst. Ca. 80% der Parkinson Syndrome liegt eine Lewy-Körperchen Krankheit zugrunde und wird auch als Morbus Parkinson oder Idiopathisches Parkinson Syndrom (IPS) bezeichnet [11]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 55-60 Jahren, wodurch sich das IPS aufgrund der demographischen Entwicklung mehr und mehr zu einer „Volkskrankheit“ von hoher Relevanz entwickelt. [13] Die U.K. Brain Bank Kriterien verlangen für die Diagnosestellung des Morbus Parkinson das Vorliegen einer Bradykinese und mindestens ein weiteres der drei übrigen Kardinalsymptome Tremor, Rigor oder posturale Instabilität. [13] Da Morbus Parkinson aber auch mit vielen nicht-motorischen Problemen einhergeht, kommt es aus zwei Gründen zu einer Polypharmazie: Krankheitsbedingt treten behandlungsbedürftige Begleitsymptome auf, etwa autonome (Obstipation, arterielle Hypotonie und Blasenstörungen) oder psychiatrische Störungen (Depression, Psychose, Impulskontrollstörung und dementielle Entwicklung). Weiterhin treten im höheren Erkrankungsalter oftmals internistische oder orthopädische Komorbiditäten auf. So liegen gerade bei älteren Patienten meist Komorbiditäten des Herz-Kreislauf-Systems vor, welche in der Therapie des Morbus Parkinson in Form von regelmäßigen Kontrolluntersuchungen berücksichtigt werden sollten oder sogar Kontraindikationen für die Medikation mit bestimmten Arzneimittelgruppen darstellen können. Dies kann zu einer ausgeprägten Polypharmazie führen, welche das Risiko für vielfältige Neben- und Wechselwirkungen trägt und somit die Arzneimitteltherapiesicherheit gefährdet.

Es handelt sich bei Parkinson-Patienten oft um multimorbide ältere Menschen, welche infolge ihrer Erkrankungen auf Hilfe angewiesen und pharmazeutisch wenig aufgeklärt sind. Die

Entwicklung von dementiellen und psychotischen Syndromen erschwert die Arzneimitteltherapie durch eine fortschreitende geistige Einschränkung der Patienten weiter.

Hinzu kommt, dass die medikamentöse Therapie immer wieder an den Krankheitsverlauf angepasst werden muss. So kommt es im Verlauf der Erkrankung aufgrund der fortschreitenden Degeneration der dopaminergen Neurone zu ausgeprägten Fluktuationen der Levodopa-Wirkung, welche eine Anpassung der Dosierung und eine Kombination verschiedener Wirkstoffgruppen erforderlich machen [14]. Zudem sind Medikamenten-Resorptionsstörungen durch verzögerte Magenentleerung ein unterschätztes Problem [15]. Häufig besteht auch ein gravierendes Interaktionspotential. Beispielsweise kommt es oftmals zu Interaktionen durch Komedikation mit Psychopharmaka oder durch Kombinationen von Arzneimitteln, die zur Verlängerung der QT-Zeit führen und so Herzrhythmusstörungen auslösen können. Die Patienten sind meist nicht ausreichend über die richtige Einnahme, beispielsweise hinsichtlich der Einnahmezeitpunkte ihrer Medikamente, aufgeklärt. Durch die kurze Halbwertszeit von Levodopa ist im Verlauf der Erkrankung oftmals eine hohe Dosierungsfrequenz von z.T. zweistündigen Abständen notwendig. Dies erfordert eine genaue Aufklärung des Patienten über das Therapieschema, um die Compliance zu gewährleisten. Zudem erhalten Patienten oft nur sporadisch Informationen, insbesondere zu relevanten Nebenwirkungen von Dopaminmetika wie Tagesmüdigkeit mit Einschlafattacken, die vor allem eine erhebliche Gefahr für die Teilnahme am Straßenverkehr darstellen. [16]

1.3 Medikamentöse Therapie des Morbus Parkinson

Für die medikamentöse Therapie des Morbus Parkinson steht eine Vielzahl von Medikamenten zur Verfügung, welche unterschiedliche Wirkprinzipien ausnutzen. Dadurch kann für jeden Patienten die individuell beste Therapie bei größtmöglichem Erhalt der Lebensqualität gewählt werden. Die wichtigsten Angriffspunkte und pharmakologischen Charakteristika der zur Verfügung stehenden Medikamente sind in Abbildung 2 dargestellt.

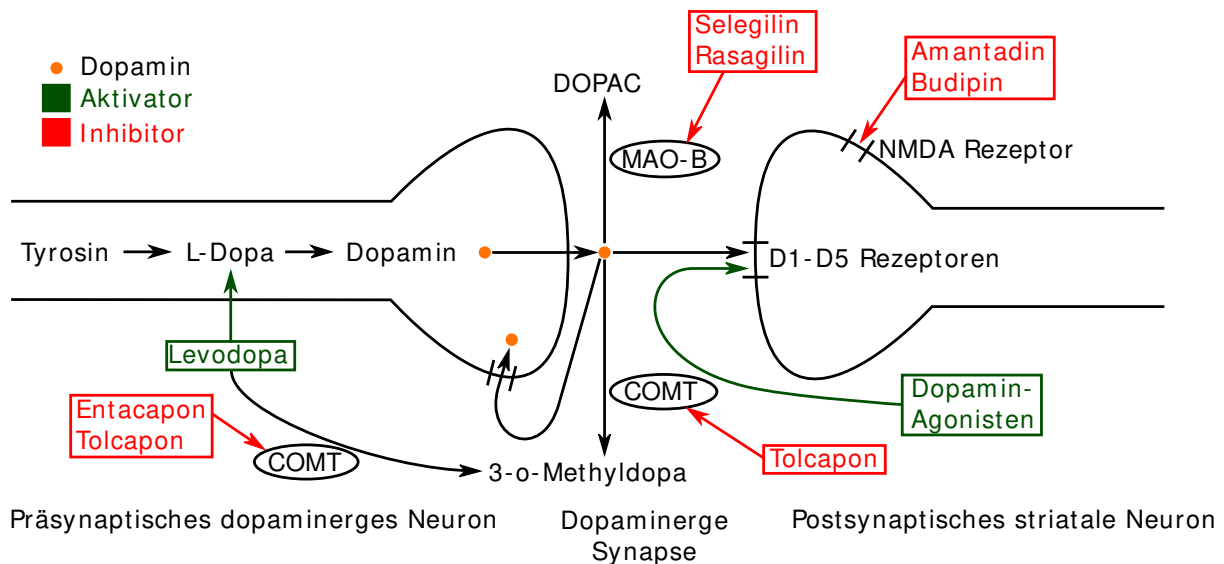


Abbildung 2: Neuronale Angriffspunkte der gängigen Parkinsonwirkstoffe

1.3.1 Levodopa

Levodopa, auch L-Dopa genannt, ist die Abkürzung für die nicht proteinogene Aminosäure **L-3,4-Dihydroxyphenylalanin** und als Prodrug die Vorstufe des Neurotransmitters Dopamin. [17] Im Gegensatz zum pharmakologisch aktiven Dopamin kann Levodopa die Blut-Hirn-Schranke überwinden, indem Levodopa als Aminosäure aktiv über diese physiologische Barriere transportiert wird. Um die Dopamin Konzentration im Gehirn zu erhöhen und periphere Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen zu reduzieren, werden alle Levodopa Präparate obligat mit einem Dopamin-Decarboxylase-Inhibitor, Benserazid oder Carbidopa, kombiniert.

Levodopa ist der Goldstandard in der Therapie des Morbus Parkinson und gilt als potentester und gleichzeitig sicherer Wirkstoff zur Behandlung des Parkinson-Syndroms. [13] Um festzustellen, ob mit Levodopa eine ausreichende Symptombesserung erwartet werden kann, ist der „Levodopa-Test“ ein probates Verfahren. [13]

Insbesondere ältere und multimorbide Patienten erhalten bei funktioneller Beeinträchtigung bevorzugt Levodopa bei Behandlungsbeginn. Mehrere Jahre nach Behandlung mit Levodopa kann es durch Veränderungen der Dopamin Rezeptor-Expression und einer nachlassenden Levodopa-Speicherfähigkeit bei zunehmender Neurodegeneration des nigrostriatalen Traktes zu sogenannten „Spätkomplikationen“ kommen, welche sich besonders in On-Off-Fluktuationen und Dyskinesien (unwillkürliche, meist choreatisch anmutende

Überbewegungen) ausdrücken. [18] Daher sollte eine Medikation mit Levodopa in ausreichend wirksamer, aber möglichst niedriger Dosis erfolgen, um das Auftreten motorischer Komplikationen zu verzögern. [11] Nach wenigen Krankheitsjahren erhalten fast alle Patienten eine Kombinationstherapie aus Levodopa mit einem anderen Wirkstoff. [19] Levodopa kann gut mit Dopamin-Agonisten kombiniert werden, bei Wirkfluktuationen auch mit MAO-B-Hemmern oder COMT Hemmern und bei Dyskinesien mit Amantadin. [20]

Im fortgeschrittenen Stadium erlaubt entweder eine subkutane Applikation von dopaminergen Wirkstoffen (zum Beispiel dem Dopamin-Agonisten Apomorphin) oder die intrajeunale Pumpentechnik (mit Levodopa/Carbidopa-Gel) die kontinuierliche dopaminerge Applikation und erzielt gleichmäßige Wirkstoffspiegel im Blut der Patienten. [21]

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die wichtigsten Kontraindikationen, Interaktionen, Kontrolluntersuchungen und Aufklärungsarbeiten, welche bei der Levodopa Therapie zu berücksichtigen sind.

	Levodopa [22]
Kontraindikationen (<u>absolut/relativ</u>)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Gleichzeitige Gabe eines nicht-selektiven irreversiblen MAO-Hemmers (z.B. Tranylcypromin) oder gleichzeitige Einnahme einer Kombination aus MAO-A und MAO-B-Hemmer,</u> • ausgeprägte Schilddrüsenüberfunktion, • Tachykardie, • Phäochromozytom, • schwere <u>Herz-</u>, Leber-, Nieren-, Bronchialerkrankungen, • schwere Störungen des hämatopoetischen Systems, • Psychosen: gründliche Abwägung je nach Krankheitsbild erforderlich. Da Psychosen durch Levodopa-Gabe bei Parkinson-Krankheit ausgelöst werden können und auf Levodopa zwecks Kontrolle der Akinese oft nicht verzichtet werden kann, ist eine Levodopa Gabe auch bei psychotischen Patienten indiziert. Für die Behandlung der Levodopa-induzierten Psychose ist eine Therapie mit atypischen Neuroleptika (in der Regel mit Clozapin oder Quetiapin, da kaum EPMS-Störungen) zu erwägen, • <u>Engwinkelglaukom.</u>
Interaktionen (<u>erwünscht/nicht erwünscht</u>)	<ul style="list-style-type: none"> • Opioid/Neuroleptika („erlaubte Neuroleptika“: Quetiapin und Clozapin) /Reserpin-haltige Antihypertensiva/ Papaverin/Phenytoin: Verminderung der Wirkung von Levodopa und Carbidopa, • MAO-A-Hemmer, z.B. Tranylcypromin (hypertensive Krisen), • <u>Selektive MAO-B-Hemmer, z.B. Selegilin bis 10 mg/d</u> (Verstärkung der Levodopa-Wirkung, welche eine Reduktion der Levodopa-Dosis ermöglichen kann), • Sympathomimetika (Wirkungsverstärkung der Sympathomimetika, ggf. Dosisreduktion erforderlich!), • gleichzeitige Einnahme mit proteinreicher Nahrung oder eisensulfat-haltigen Arzneimitteln (Resorption im Gastrointestinaltrakt sinkt durch intestinale Chelatbildung. Die maximale Plasmakonzentration und die AUC von Levodopa können um bis zu 50% absinken [34]).

Kontrolluntersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt und residualer Vorhof-, AV-Knoten- od. Kammerarrhythmie während des Zeitraums der 1. Dosisanpassung die Herzfunktion besonders engmaschig überwachen, • regelmäßige Kontrolle der hepatischen, renalen, hämatopoetischen und kardiovaskulären Funktion, • Überwachung hinsichtlich suizidalem Verhalten, psychischen Veränderungen und Depressionen, • Patienten mit chronischem Weitwinkelglaukom: Augeninnendruck kontrollieren.
Aufklärungsarbeit	<ul style="list-style-type: none"> • Mögliches Auftreten von eingeschränktem Reaktionsvermögen, übermäßiger Tagesmüdigkeit, plötzlichen Schlafattacken (Vorsicht beim Bedienen von Maschinen, Autofahren und Situationen mit Absturzgefahr), • mögliches Auftreten von Impulskontrollstörungen (z.B. Spielsucht, Kaufsucht, Esssucht, Hypersexualität), • mögliches Auftreten von orthostatischer Hypotonie sowie Synkopen: Sturzgefahr, Vorsicht beim Autofahren, Bergwandern oder Besteigen einer Leiter (Absturzgefahr!), • mögliches Auftreten von Psychosen, vor allem optischen Halluzinationen und Wahn, • abruptes Absetzen nur unter sorgfältiger Beobachtung (Symptomkomplex, der dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnelt, erhöhte Serum-Kreatinphosphokinase-Spiegel möglich).

Tabelle 1: Relevante Therapiehinweise zur Sicherstellung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei Levodopa

1.3.2 Dopamin-Agonisten

Dopamin-Agonisten stimulieren, ähnlich wie endogenes Dopamin, die Dopamin-Rezeptoren. [23] Es werden Non-Ergot Agonisten von Ergot-Derivaten unterschieden, wobei aufgrund der ungünstigen Nebenwirkungen von Ergot-Derivaten (pleuropulmonale und retroperitoneale Fibrosen oder Raynaud-Phänomene) Non-Ergot Dopamin-Agonisten eingesetzt werden.

In Deutschland zugelassen sind die Non-Ergot-Agonisten:

- Apomorphin (parenteral),
- Piribedil,
- Pramipexol (Standard und Retardpräparat),
- Ropinirol (Standard und Retardpräparat),
- Rotigotin (transdermal).

Im Gegensatz zu Levodopa weisen die meisten Dopamin-Agonisten eine deutlich längere Halbwertszeit auf. Insbesondere Pramipexol und Ropinirol in retardierter Form und Rotigotin als transdermale Pflaster-Applikation verfügen über eine günstige Pharmakokinetik, woraus sich eine geringe Dyskinesierate als Vorteil gegenüber Levodopa ergibt. [13]

Tabelle 2 gibt einen Überblick über Eliminationswege und Halbwertszeiten der Non-Ergot Dopamin-Agonisten.

Arzneistoff	HWZ (h)	Elimination
Apomorphin s.c.	0,5	renal
Piribedil	12	hepatisch/renal
Pramipexol	8-12	renal
Ropinirol	6	renal
Rotigotin transdermal	5-7	renal

Tabelle 2: Eliminationswege und Halbwertszeiten der Non-Ergot Dopamin-Agonisten [11]

Die neuen S3-Leitlinien der DGN empfehlen einen Einsatz von Dopamin-Agonisten bei Patienten, die das im Vergleich zu Levodopa akzentuierte Nebenwirkungsprofil der Agonisten besser tolerieren. Dies sind meist jüngere Patienten ohne kardiovaskuläre (besonders orthostatische Hypotension) und psychiatrische Komorbiditäten (milde kognitive Einschränkung, Demenz, Psychose). [11]

Aufgrund des Risikos von pleuropulmonalen und retroperitonealen fibrotischen Veränderungen werden Ergot-Derivate allenfalls noch als Second-Line Therapeutika bei Unverträglichkeit der Non-Ergot-Agonisten eingesetzt. Kommen Ergot-Derivate zum Einsatz, muss vor Therapiebeginn eine eingehende Untersuchung einschließlich einer transthorakalen Echokardiographie (TTE) zum Ausschluss vorbestehender Herzklappenerkrankungen, Röntgen-Thorax, Bestimmung der Nierenfunktion und BSG durchgeführt werden. Außerdem müssen halbjährlich das Herz auskultiert und jährlich eine TTE zur Kontrolle durchgeführt werden. Sobald hier Hinweise auf fibrotische Veränderungen, insbesondere an den Herzklappen festgestellt werden, müssen die Ergot-Derivate unverzüglich abgesetzt werden. [13, 11]

Bei dem Einsatz von Dopamin-Agonisten sollte gründliche Aufklärungsarbeit hinsichtlich der möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen wie Impulskontrollstörung in Form von Spiel- und Kaufsucht, Hypersexualität und zwanghaftem Essen sowie Punding (nicht zielgerichtete stereotype Handlungen) geleistet und dokumentiert werden. Impulskontrollstörung unter der Therapie mit Dopamin-Agonisten treten dosisabhängig und mit einer Prävalenz von 6-12% aller mit Dopamin-Agonisten behandelten Parkinson-Patienten auf [13]. Eine Hochdosis-Therapie sollte daher insbesondere bei zusätzlichen Risikofaktoren vermieden werden. Solche Risikofaktoren sind männliches Geschlecht, erhöhtes Risiko für Substanzmissbrauch, junges Alter bei Erkrankungsbeginn und psychiatrische Komorbidität. [11]

Außerdem ist auf das mögliche Auftreten von Tagesmüdigkeit und Einschlafattacken hinzuweisen. Da dies die Verkehrssicherheit beeinträchtigen kann, müssen Patienten über eine mögliche Einschränkung der Fahrtüchtigkeit sowie der aktiven Teilnahme im Straßenverkehr hingewiesen und vor einer Tätigkeit an Maschinen sowie dem Steigen auf Leitern oder vor riskanten Sportarten gewarnt werden. Eine langsame Aufdosierung kann die Häufigkeit von Schlafattacken verringern, diese können aber auch zu einem späteren Zeitpunkt im Laufe der Therapie auftreten. [11, 13]

Eine Besonderheit in der Dopamin-Agonisten-Therapie stellt die Behandlung mittels kontinuierlicher subkutaner Apomorphin Gabe (Apomorphin-Pumpe) dar. [13] Sie ist für Patienten geeignet, die trotz einer optimierten oralen Therapie mit Tabletten unter Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien leiden. Die kontinuierliche subkutane Zufuhr von Apomorphin ermöglicht gleichmäßigere Wirkstoffspiegel im Blut der Patienten, wodurch vorher bestehende Schwankungen der Beweglichkeit deutlich verringert werden können. Insbesondere unvorhergesehene und schwere Off-Zustände im fortgeschrittenen

Krankheitsstadium können hiermit gut behandelt werden. Apomorphin wird kontinuierlich über 16 h (mit nächtlicher Pause), mitunter auch bis zu 24 h, verabreicht. Bei Bedarf kann bei morgendlicher Akinese oder bei intermittierenden Off-Zuständen ein „Bolus“ verabreicht werden. [20, 13]

Dopamin-Agonisten können gut mit Levodopa, Amantadin oder MAO-B-Hemmern kombiniert werden. Bei diesen Kombinationen ist es allerdings wichtig, auf die Gefahr von Psychosen und Halluzinationen hinzuweisen. [13]

Tabelle 3 gibt einen Überblick über alle relevanten Aspekte der Arzneimittelsicherheit in der Therapie mit Non-Ergot Dopamin-Agonisten.

	Non-Ergot Dopamin-Agonisten [24, 25, 26, 27, 28]
Kontraindikationen (absolut/relativ)	<p>Gemeinsame Kontraindikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psychose, • Halluzinationen, • Überempfindlichkeit, • <u>Kombination mit Neuroleptika</u> (ausgenommen Clozapin und Quetiapin). <p>Spezifische Kontraindikationen:</p> <p>Pramipexol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eingeschränkte Nierenfunktion erfordert Dosisanpassung, • schwere kardiovaskuläre Erkrankung. <p>Ropinirol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>schwere Niereninsuffizienz,</u> • <u>schwere Leberfunktionsstörung.</u> <p>Rotigotin (transdermal):</p> <ul style="list-style-type: none"> • stark eingeschränkte Leberfunktion, • <u>vor MRT oder Kardioversion entfernen (Trägerschicht enthält Aluminium).</u> <p>Piribedil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>kardiovaskulärer Schock,</u> • akute Phase eines Herzinfarkts. <p>Apomorphin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Atemdepression,</u> • <u>Demenz,</u> • <u>Psychosen,</u> • hepatische Insuffizienz.

<p>Interaktionen (<u>erwünscht/nicht erwünscht</u>)</p>	<p>Gemeinsame Interaktion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuroleptika und andere zentral wirksame Dopaminantagonisten können die Wirksamkeit von Dopaminagonisten vermindern. <u>„Erlaubt“ sind die Neuroleptika Quetiapin (Off-label) und Clozapin (zugelassen).</u> • Sedierende Arzneimittel und Alkohol (additive Effekte). <p>Spezifische Interaktionen:</p> <p>Pramipexol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cimetidin, Amantadin, Mexiletin, Zidovudin, Cisplatin, Chinin, Procainamid: • herabgesetzte Clearance von Pramipexol, <p>Ropinirol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CYP1A2-Inhibitoren wie Ciprofloxacin, Enoxacin, Fluvoxamin und CYP1A2-Induktoren wie Benzpyrene im Tabakrauch [29]: ggf. Dosisanpassung von Ropinirol notwendig. <p>Apomorphin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antihypertensiva und herzaktive Arzneimittel können zu Blutdruckabfall führen, • gleichzeitige Behandlung mit QT-Zeit-verlängernden Arzneimitteln vermeiden.
<p>Kontrolluntersuchungen</p>	<p>Gemeinsame Kontrolluntersuchungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überwachung des Blutdrucks, v.a. zu Therapiebeginn (Risiko einer orthostatischen Hypotonie), • Überwachung hinsichtlich der Entstehung von Ödemen. <p>Spezifische Kontrolluntersuchungen bei Pramipexol und Rotigotin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Augenärztliche Überwachung in regelmäßigen Abständen oder bei Auftreten von Sehstörung empfohlen (Gefahr von Netzhautschäden und Sehstörungen, in seltenen Fällen kann es zu einer irreversiblen Retinadegeneration kommen).

Aufklärungsarbeit	<p>Gemeinsame Aufklärungsarbeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mögliches Auftreten von Tagesmüdigkeit/Schlafattacken: Vorsicht beim Bedienen von Maschinen, Autofahren und Tätigkeiten mit Absturzgefahr, • mögliches Auftreten von orthostatischer Hypotonie sowie Synkopen: Sturzgefahr, Vorsicht beim Autofahren, • mögliches Auftreten von Impulskontrollstörungen, welche eine schwerwiegende Komplikation der dopaminergen Therapie darstellen: pathologische Spielsucht, Kaufsucht, Esssucht, Hypersexualität und Punding, • mögliches Auftreten von Psychosen, vor allem optischen Halluzinationen und Wahn, • bei abruptem Absetzen können Symptome auftreten, die dem malignen neuroleptischen Syndrom ähneln. <p>Spezifische Aufklärungsarbeit für das Rotigotin-Pflaster:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Applikationsstelle täglich wechseln. Innerhalb von 14 Tagen dieselbe Stelle nicht wiederverwenden, • bei Hautausschlag bis zum Abheilen direktes Sonnenlicht auf betroffenem Areal vermeiden. Bei generalisierter Hautreaktion Behandlung abbrechen. <p>Spezifische Aufklärungsarbeit für die Apomorphin-Pumpentherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorgfältige Pflege der betroffenen Hautareale und täglicher Wechsel der Infusionsstelle verhindern die Entstehung von schmerzhaften subkutanen Knötchen und Abszessen. Bei Auftreten von Granulomen: Absetzen der Therapie.
-------------------	---

Tabelle 3: Relevante Therapiehinweise zur Sicherstellung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei Non-Ergot Dopamin-Agonisten

1.3.3 COMT-Inhibitoren

Catechol-Ortho-Methyl-Transferase (COMT)-Hemmer führen peripher (Entacapon und Tolcapon) und zentral (nur Tolcapon, im Tierversuch nachgewiesen) zu einer Inhibition der COMT-Aktivität, welche Levodopa metabolisiert, sodass dessen Bioverfügbarkeit erhöht und die Wirkung verlängert wird [21]. In Deutschland sind mit Tolcapon und Entacapon zwei COMT-Hemmer zugelassen. Tolcapon war zunächst wegen hepatotoxisch-bedingter Todesfälle vom Markt genommen worden und erhielt 2005 mit den unten beschriebenen Auflagen wieder eine Zulassung [13].

In Monotherapie angewendet entfalten COMT-Hemmer keinen therapeutischen Effekt, daher sind sie nur in Kombination mit Levodopa-Präparaten wirksam und zugelassen. COMT-Hemmer sind für die Therapie des Wearing-off zugelassen, das die Wirksamkeitsabnahme der „ersten“ Levodopa-Dosis vor dem Wirkungseintritt der folgenden Levodopa-Einnahme beschreibt. So stellt das Hinzufügen eines COMT-Hemmers eine Alternative zur Verkürzung der Levodopa-Einnahmeintervalle dar [13]. In Deutschland steht eine fixe Kombination aus Levodopa, Decarboxylase-Hemmer (Carbidopa) und COMT-Hemmer (Entacapon) zur Verfügung, welche durch Reduktion der Anzahl der einzunehmenden Tabletten die Therapieadhärenz und den Patientenkomfort erhöhen kann. [13]

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen beider COMT-Hemmer zählt das Auftreten von Diarrhoe bei 9-18% der Patienten. [20] Der Arzt muss den Patienten auf diese mögliche Nebenwirkung hinweisen. Falls die Diarrhoe nicht von selbst abklingt oder es zu einer extremen Form der Diarrhoe mit erheblichem Leidensdruck des Patienten kommt, sollte der COMT-Hemmer abgesetzt werden. Dies ist bei ca. 3% der Patienten erforderlich. [20, 30]

Für den Einsatz von Tolcapon gelten strenge Auflagen. Es darf nur verwendet werden, wenn:

- Entacapon nicht ausreichend wirksam war,
- es kein malignes neuroleptisches Syndrom und/oder atraumatische Rhabdomyolyse in der Anamnese gab,
- Leberenzym-Bestimmungen im ersten Jahr alle zwei Wochen, dann für sechs Monate monatlich und danach alle zwei Monate durchgeführt werden. Tolcapon muss sofort abgesetzt werden, wenn die Alanin-Aminotransferase (ALAT) oder die Aspartat-Aminotransferase (ASAT) erhöht sind oder falls Symptome eines Leberversagens wie

persistierende Übelkeit, Lethargie, Anorexie, Gelbsucht, dunkler Urin, Pruritus und Druckempfindlichkeit der Leber auftreten. [13, 31]

Tabelle 4 sind sicherheitsrelevante Aspekte in der Therapie mit COMT-Hemmern zu entnehmen.

	COMT-Inhibitoren [32, 31]
Kontraindikationen <u>absolut/relativ</u>)	<p>Gemeinsame Kontraindikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Leberinsuffizienz,</u> • <u>Phäochromozytom,</u> • gleichzeitige Gabe mit nicht-selektiven MAO-Hemmern sowie mit selektiven MAO-A-und MAO-B-Hemmern in Kombination, • <u>malignes neuroleptisches Syndrom oder atraumatische Rhabdomyolyse in Anamnese.</u> <p>Zusätzlich bei Tolcapon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Schwere Dyskinesien,</u> • <u>Hyperthermie in der Anamnese.</u>

Interaktionen (erwünscht/nicht erwünscht)	<p>Gemeinsame Interaktionen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Gleichzeitige Anwendung mit Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern und Substanzen, die durch COMT metabolisiert werden: α-Methyldopa, Dobutamin, Apomorphin, Adrenalin und Isoprenalin. Kontrolle der jeweiligen Plasmaspiegel,• Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die durch CYP2C9 metabolisiert werden, z.B. Warfarin oder Phenprocoumon [33]. Durch CYP2C9-Inhibitionseffekte können die Blutspiegel von Warfarin oder Phenprocoumon angehoben werden, sodass eine erhöhte Blutungsgefahr bestehen kann: zu Beginn und regelmäßig im Verlauf der Behandlung Kontrolle der INR-Werte. <p>Zusätzliche Interaktionen bei Entacapon:</p> <ul style="list-style-type: none">• Gleichzeitige Gabe von Selegilin: dessen Tagesdosis (10 mg/d) nicht überschreiten,• bei Eisenpräparaten 2-3 h Abstand halten (Bildung von Chelatkomplexen möglich),• gleichzeitige Anwendung mit MAO-A-Hemmern und trizyklischen Antidepressiva,
---	--

Kontrolluntersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> • regelmäßige Kontrolle der hämatopoetischen und kardiovaskulären Funktion sowie der Nieren- und Leberfunktion, • Überwachung hinsichtlich Impulskontrollstörungen (Spielsucht, Esssucht, Kaufsucht, Hypersexualität, Punding), • Diarrhoe über längeren Zeitraum: Entacapon absetzen, • progrediente Anorexie, Asthenie und Gewichtsverlust: umfassende medizinische Untersuchung inkl. Leberfunktion, • Kontrolle von Depression mit Suizidneigung und schweren Verhaltensauffälligkeiten. <p>Zusätzlich bei Tolcapon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risiko von letalen und akuten Leberschäden: Vor Behandlungsbeginn (oder bei Dosiserhöhung) und während des ersten Behandlungsjahres regelmäßig alle zwei Wochen, während der darauffolgenden sechs Monate alle vier Wochen und danach alle acht Wochen Blutuntersuchungen zur Beobachtung der Leberfunktion erforderlich (ALT/AST). Falls die ALT und/oder die AST die obere Grenze des Normbereichs überschreiten oder falls Symptome oder Anzeichen die Entwicklung eines Leberversagens nahelegen Tolcapon sofort absetzen.
Aufklärungsarbeit	<ul style="list-style-type: none"> • Mögliches Auftreten von Schläfrigkeit/Somnolenz: Vorsicht beim Bedienen von Maschinen und Autofahren, • Urinverfärbung möglich. <p>Zusätzlich bei Tolcapon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginn der Behandlung nur durch Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung des fortgeschrittenen Morbus Parkinson. Aufklärung des Patienten über die Risiken von akuten und letalen Leberschäden.

Tabelle 4: Relevante Therapiehinweise zur Sicherstellung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei COMT-Inhibitoren

1.3.4 MAO-B-Hemmer

Monoaminoxidase (MAO)-B-Hemmer führen zu einem verzögerten zentralen Abbau von Dopamin, wodurch eine längere Dopamin Rezeptor-Stimulation erzielt werden kann.

In Deutschland werden Rasagilin und Selegilin als reine MAO-B-Hemmer eingesetzt. Beide Wirkstoffe sind irreversible MAO-B-Hemmer, sodass eine einmal tägliche Applikation ausreicht [13].

Die neuen Leitlinien der DGN empfehlen den Einsatz dieser MAO-B-Hemmer als Monotherapie bei Behandlungsbeginn bei Patienten mit leichten Symptomen. Ebenso empfehlen sie im fortgeschrittenen Stadium eine Kombination von Levodopa mit einem MAO-B-Hemmer (und ggf. zusätzlich einem COMT-Hemmer) zur Reduktion der motorischen Fluktuationen (Verkürzung der Off-Zeiten). [11, 19] Studien haben außerdem gezeigt, dass Rasagilin bei fortgeschrittenem Parkinson Syndrom als Add-on zu einer Verbesserung der Beweglichkeit führen kann. [34] Rasagilin wird gegenüber Selegilin favorisiert eingesetzt, da Rasagilin im Gegensatz zu Selegilin nicht zu stimulierenden Amphetamin-Derivaten metabolisiert wird. Beide MAO-B-Hemmer können aufgrund der irreversiblen Hemmung der MAO-B einmal täglich appliziert werden und sind somit einfach zu handhaben. [13]

Eine Kombination von Rasagilin oder Selegilin mit MAO-A-Hemmern sollte nicht erfolgen, da die Gefahr eines serotonergen Syndroms besteht. Aus dem gleichen Grund sollten auch SSRI-Antidepressiva vermieden werden. [13]

Safinamid wurde Anfang 2015 die Zulassung für die Anwendung beim Parkinson-Syndrom erteilt. [35] Über eine reversible Hemmung der MAO-B verlängert Safinamid die dopaminerge Wirkung und vermindert gleichzeitig die Glutamatausschüttung. [13, 36, 37] Die Zulassung erfolgte nur für Patienten im mittleren bis späten Krankheitsstadium mit motorischen Fluktuationen als Zusatztherapie zu einer konstanten Dosis von Levodopa allein oder in Kombination von Levodopa mit anderen Parkinson-Arzneimitteln [38]. Ein weiteres Einsatzgebiet könnten Parkinson-Patienten mit Depression darstellen, da durch die reversible MAO-B-Hemmung auch eine Kombination mit SSRI möglich ist, ohne ein Serotonin-Syndrom zu riskieren [39]. Vor einer Gabe von Safinamid müssen jeder MAO-B-Hemmer und Pethidin mindestens sieben Tage zuvor abgesetzt werden. [40]

In Tabelle 5 sind wichtige Informationen zur sicheren Therapie mit MAO-B-Hemmern aufgelistet.

	MAO-B-Hemmer [41, 42, 40]
Kontraindikationen (<u>absolut/relativ</u>)	<p>Gemeinsame Kontraindikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Gleichzeitige Behandlung mit anderen MAO-Hemmern (einschließlich Naturheilmitteln wie Johanniskraut) oder Pethidin (Gefahr eines Serotoninsyndroms),</u> • <u>Stark eingeschränkte Leberfunktion.</u> <p>Zusätzlich bei Selegilin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Eingeschränkte Nierenfunktion,</u> • <u>Magen-Darm-Geschwüre,</u> • <u>gleichzeitige Einnahme mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern,</u> • <u>gleichzeitige Einnahme mit Tramadol oder anderen Opioiden,</u> • <u>gleichzeitige Einnahme mit Serotonin-Agonisten (Tryptane),</u> • <u>gleichzeitige Einnahme mit Venlafaxin, Duloxetin oder Milnacipran, einem noradrenergen und serotonergen Wiederaufnahmehemmer, der demnächst in Deutschland als „duales Antidepressivum“ auf den Markt gebracht wird.</u> <p>Zusätzlich bei Safinamid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Gleichzeitige Behandlung mit Pethidin,</u> • <u>Anwendung bei Patienten mit Albinismus, Netzhautdegeneration, Uveitis, erblich bedingter Retinopathie oder schwerer progressiver diabetischer Retinopathie.</u>

Gemeinsame Interaktionen:

- Andere MAO-Hemmer (Risiko einer nicht-selektiven MAO-Hemmung mit hypertensiven Krisen),
- Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, tri- u. tetrazyklische Antidepressiva.

Zusätzlich bei Rasagilin:

- Starke CYP1A2-Hemmer, z.B. Ciprofloxacin können Plasmaspiegel von Rasagilin erhöhen. Bei Rauchern Risiko der verminderten Rasagilin-Spiegel (CYP1A2-Induktor),
- Entacapon: Clearance von Rasagilin um 28% erhöht,
- Linezolid (reversibler nicht-selektiver MAO-Hemmer): hypertensive Krisen.

Zusätzlich bei Selegilin:

- Levodopa,
- Pethidin, Tramadol, Fentanyl [43] oder andere Opioide,
- Serotonin-Agonisten,
- Venlafaxin, Duloxetin, Milnacipran,
- Sympathomimetika,
- Amantadin und Anticholinergika (verstärkte NW),
- Orale Kontrazeptiva, Arzneimittel zur Hormonersatztherapie (erhöhte Bioverfügbarkeit von Selegilin um ein Vielfaches).

Zusätzlich bei Safinamid:

- Gleichzeitige Behandlung mit Pethidin,
- Sympathomimetika (z.B. in nasalen und oralen Dekongestiva oder in Erkältungspräparaten mit Ephedrin oder Pseudoephedrin),
- Dextromethorphan und Antidepressiva (Risiko des Serotoninsyndroms). Eine Auswaschphase entsprechend fünf Halbwertszeiten des zuvor angewendeten SSRI sollte vor Einleitung der Behandlung mit Safinamid in Betracht gezogen werden,
- Safinamid kann BCRP (das Breast Cancer Resistance Protein ist ein Effluxtransporter, der zur ABC-Superfamilie gehört) vorübergehend hemmen. Daher sollte zwischen der Anwendung einer Dosis Safinamid und Arzneimitteln, die BCRP-Substrate mit $T_{max} \leq 2$ Stunden sind (z. B. Pitavastatin, Pravastatin, Ciprofloxacin, Methotrexat, Topotecan, Diclofenac oder Glyburid) ein Zeitintervall von 5 Stunden eingehalten werden.

Aufklärungsarbeit	Safinamid: Mögliches Auftreten von Impulskontrollstörungen (z.B. Spielsucht, Kaufsucht, Esssucht, Hypersexualität).
-------------------	---

Tabelle 5: Relevante Therapiehinweise zur Sicherstellung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei MAO-B-Hemmern

1.3.5 NMDA-(Rezeptor)-Antagonisten

NMDA-Rezeptoren gehören zu den ionotropen Glutamat-Rezeptoren und sind nach dem wirksamen selektiven Agonisten N-Methyl-D-Aspartat benannt. [44] NMDA-Antagonisten hemmen die Wirkung des Botenstoffs Glutamat. In Deutschland sind zwei NMDA-Antagonisten (Amantadin und Budipin) für die Parkinson-Therapie zugelassen. Neben der antiglutamatergen Wirkung scheint Amantadin einen Dopamin-ausschüttenden Effekt zu haben. Es blockiert die Dopamin-Wiederaufnahme und es kann zu anticholinergen Wirkungen kommen. [13, 20]

Die Leitlinien der DGN empfehlen Amantadin als Präparat der 2. Wahl für leicht erkrankte *de-novo*-Patienten. [11] Viel wichtiger ist derzeit jedoch der in Placebo-kontrollierten Studien nachgewiesene antidyskinetische Effekt von Amantadin [45]. Eine spezielle Zulassung für diese Wirkung ist nicht gegeben, trotzdem ist Amantadin derzeit als einziges Medikament zur Besserung von Levodopa-induzierten Dyskinesien auf dem Markt. [20] Unter Amantadin muss die QT-Zeit kontrolliert werden. Die mittlere QTc-Länge beträgt bei Gesunden ca. 400 ms, QTc-Intervalle über 500 ms gelten als Risikofaktor für das Auftreten von Torsade-de-Pointes Arrhythmien [46]. Weiterhin sind die anticholinergen und halluzinogenen Nebenwirkungen von Amantadin zu beachten. [13]

Da es unter Budipin-Einsatz in Einzelfällen zu kritischen QTc-Zeit-Verlängerungen kam, welche die Gefahr von Torsade de Pointes-Arrhythmien bergen, ist Budipin nur unter strengen Auflagen zugelassen [47, 13]: Initial sowie 1 und 3 Wochen nach Therapiebeginn ist ein EKG abzuleiten und die frequenzkorrigierte QT-Zeit nach Bazett (QTc) zu bestimmen. Danach müssen jährliche EKG-Kontrollen erfolgen. Patienten mit verlängerter QTc-Zeit oder einem QTc-Zeit Anstieg unter Budipin dürfen dieses nicht einnehmen. Außerdem sollten Elektrolyt-

Kontrollen erfolgen und auf Warnsignale wie Palpitationen und Schwindel oder Synkopen geachtet werden [13]. Neben den kardialen Risiken hat Budipin ein breiteres Nebenwirkungsspektrum als Amantadin und ist bei Myasthenia gravis und bei Verwirrheitszuständen kontraindiziert.

Tabelle 6 sind wichtige Informationen zur sicheren Therapie mit NMDA-Antagonisten zu entnehmen.

	NMDA-Antagonisten [48, 49]
Kontraindikationen (absolut/relativ)	<p>Gemeinsame Kontraindikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Schwere nicht kompensierte Herzinsuffizienz (NYHA IV),</u> • <u>Kardiomyopathien und Myokarditiden,</u> • <u>AV-Block Grad II/ III,</u> • <u>Bradykardie,</u> • <u>Long-QT-Syndrom,</u> • <u>anamnestische ventrikuläre Arrhythmien sowie Torsade de Pointes-Arrhythmien,</u> • <u>gleichzeitige Therapie mit einem weiteren NMDA-Antagonisten oder anderen QT-Zeit-verlängernden Arzneimitteln,</u> • <u>Hypokaliämie und Hypomagnesiämie.</u> <p>Zusätzlich bei Budipin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myasthenia Gravis, • Verwirrheitszustände.

Interaktionen (erwünscht/ nicht erwünscht)	<p>Gemeinsame Interaktionen:</p> <ul style="list-style-type: none">• QT-Zeit verlängernde Arzneistoffe wie:<ul style="list-style-type: none">• Klasse Ia-/III-Antiarhythmika,• Antipsychotika, z.B. Haloperidol,• tri-/tetrazyklische Antidepressiva,• Antihistaminika, z.B. Terfenadin,• Makrolid-Antibiotika, z.B. Erythromycin,• Gyrasehemmer, z.B. Sparfloxacin,• Azol-Antimykotika,• Budipin/Halofantrin/Cotrimoxazol/Pentamidin/Cisaprid/Bepriidil. <p>Zusätzlich bei Amantadin:</p> <ul style="list-style-type: none">• Anticholinergika, z.B. Trihexyphenidyl, Benzatropin, Scopolamin (Verstärkung der Nebenwirkungen von Anticholinergika-Verwirrheitszustände, Halluzinationen),• indirekt wirkende Sympathomimetika (Verstärkung d. zentralen Wirkung von Amantadin),• Alkohol (Verminderung der Alkoholtoleranz),• <u>Levodopa</u> (gegenseitige Wirkungsverstärkung),• Memantin (Verstärkung der Wirkung und Nebenwirkungen von Amantadin),• Diuretika (Triamteren/HCT): Reduktion der Amantadin-Plasmaclearance. <p>Zusätzlich bei Budipin:</p> <ul style="list-style-type: none">• gleichzeitige Gabe von Domperidon,• Substanzen, die relevant über CYP2D6 metabolisiert werden, z.B. Metoprolol (Dosisreduktion solcher Arzneimittel).
--	---

Kontrolluntersuchungen	<p>Gemeinsame Kontrolluntersuchungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Niereninsuffizienz sind Amantadin und Budipin vorsichtig und unter regelmäßiger Kontrolle der Nierenfunktion zu dosieren. Durch eine Verschlechterung der Filtrationsleistung der Nieren besteht die Gefahr der Kumulation und Intoxikation. <p>Amantadin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EKG-Kontrollen vor Therapiebeginn und danach, insbesondere eine Kontrolle der QT-Zeit, • Blutdruck-Kontrolle. <p>Budipin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vor Therapiebeginn und eine und drei Wochen später EKG schreiben und frequenzkorrigierte QT-Zeit nach Bazett bestimmen. Bei Dosiserhöhung vorher und zwei Wochen später EKG schreiben. Danach jährliche EKG-Kontrolle, • bei Risikofaktoren für Elektrolytstörungen adäquate Kontrolle und entsprechender Ausgleich notwendig, • bei Symptomen wie Palpitationen, Schwindel und Synkopen Budipin absetzen und Patienten innerhalb von 24 Stunden auf QT-Zeit-Verlängerung untersuchen, • bei Patienten mit schwerem Leberschaden ist Budipin vorsichtig und unter regelmäßigen laborchemischen Kontrollen der Leberfunktion zu dosieren, • bei Patienten mit Engwinkelglaukom ist während der Anwendung von Budipin der Augeninnendruck zu überwachen.
Aufklärungsarbeit	<p>Gemeinsame Aufklärungsarbeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinweis auf eingeschränktes Reaktionsvermögen und plötzliche Schlafattacken-Vorsicht beim Bedienen von Maschinen, Autofahren, • Hinweis auf mögliche Entwicklung von Ödemen.

Tabelle 6: Relevante Therapiehinweise zur Sicherstellung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei NMDA-Antagonisten

1.4 Verschiedene Arten von Arzneimittelinteraktionen

Per Definition versteht man unter einer Arzneimittelinteraktion oder -wechselwirkung die „Änderung der Pharmakokinetik oder der Pharmakodynamik eines Arzneistoffes, wenn dieser gleichzeitig mit einem oder mehreren Arzneistoffen verabreicht wird oder mit bestimmten Nahrungs- und/oder Genussmitteln (z. B. Tabak oder Koffein) interferiert“. [50]

Es kann zu einer Veränderung der Aktivität, der Verfügbarkeit oder des Effekts eines Arzneimittels durch die gleichzeitige Gabe eines anderen Arzneimittels kommen. Eine Interaktion kann die Wirkung eines Arzneistoffes sowohl abschwächen als auch verstärken und auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen. [50]

Dabei kann eine Arzneimittelinteraktion unter Umständen erwünscht sein und therapeutisch genutzt werden, um die Effektivität von Kombinationstherapien zu erhöhen. [50]

Mit steigender Anzahl der verordneten Medikamente steigt die Zahl der möglichen Interaktionen zwischen diesen überproportional nach folgender Formel:

$$i = \frac{(n^2 - n)}{2}. [51, 50]$$

Abbildung 3 veranschaulicht dieses Verhältnis.

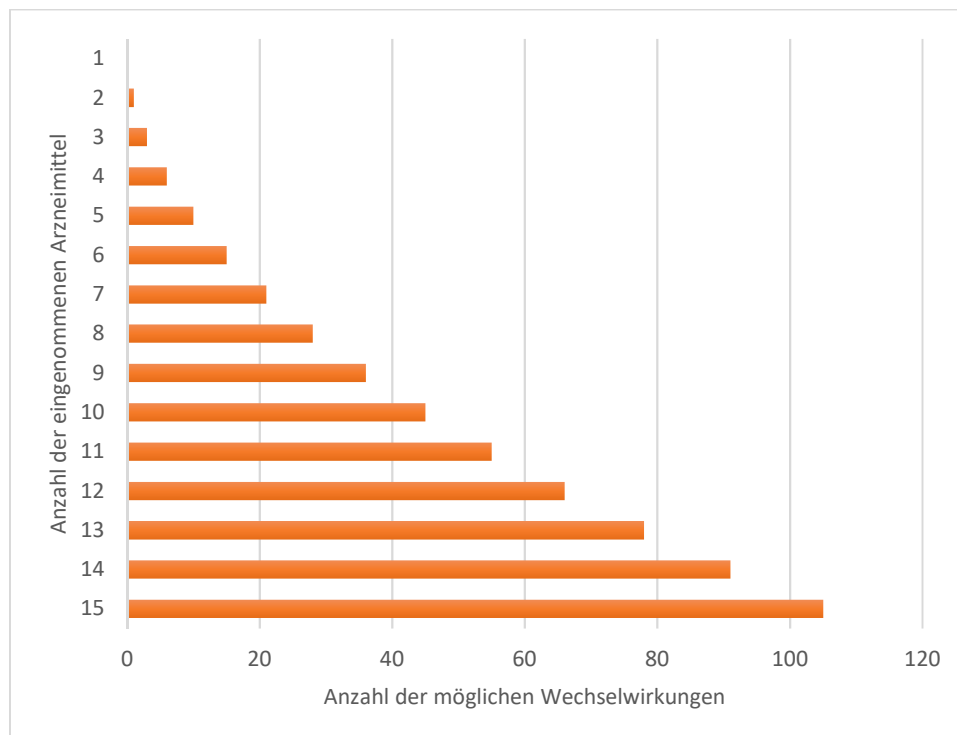


Abbildung 3: Graphische Darstellung der Anzahl möglicher Wechselwirkungen in Abhängigkeit von der Anzahl eingenommener Arzneimittel

Daher ist verständlich, dass Interaktionen besonders bei älteren Menschen eine Rolle spielen, die aufgrund mehrerer altersbedingter Erkrankungen polypharmazeutisch therapiert werden. Zusätzlich kommt es bei älteren Menschen oft zu Einschränkungen der Organfunktionen, welche das Interaktionsrisiko durch einen veränderten (meist verlangsamten) Metabolismus weiterhin verstärken können. Hier sei beispielhaft die Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion genannt. [50] Gemeinhin gilt die Annahme, dass die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ab dem 40. Lebensjahr im Durchschnitt um jährlich 1 ml (pro min/1,73 m²) abnimmt, sodass Nierenfunktionseinschränkungen bei älteren Patienten vermehrt vorkommen. [52] So liegt die Prävalenz niereninsuffizienter Patienten > 80 Jahren bei 70%. [53] Da ein Großteil der Arzneistoffe renal oder hepatisch eliminiert wird, kann eine Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion die Elimination verzögern und zu einer Akkumulation des verabreichten Arzneistoffes führen.

Interaktionen können klinisch relevant werden, wenn eine therapeutische Intervention aufgrund von unerwünschten Wirkungen durch die Änderung der Aktivität eines Wirkstoffs nötig wird. [50]

Abhängig vom Entstehungsmechanismus werden pharmakodynamische von pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktionen unterschieden.

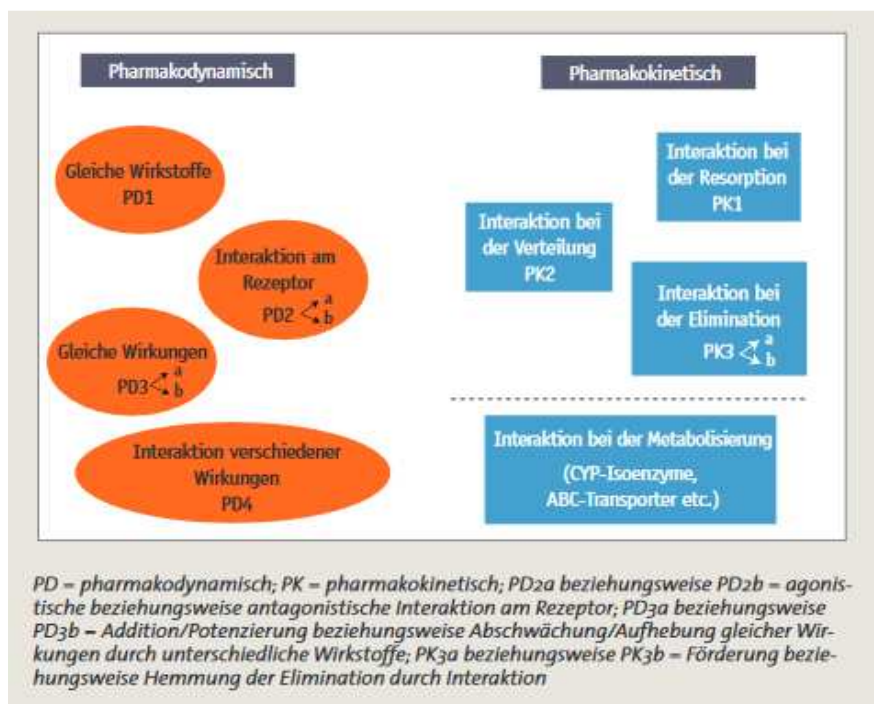


Abbildung 4: Schematische Darstellung pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Arzneimittelinteraktionen (nach Haen) [50]

Pharmakodynamische Interaktionen führen ohne Konzentrationsänderung zu einer Änderung der therapeutischen Aktivität des gleichzeitig verabreichten Arzneimittels. Hierbei handelt es sich meist um Klassenphänomene, die vorhergesehen und therapeutisch genutzt werden können. [54]

Von pharmakodynamischen Interaktionen spricht man, wenn es zur Beeinflussung derselben Rezeptoren oder anderer pharmakologischer Targets von gleichzeitig verabreichten Arzneistoffen kommt. [50] Es sind sowohl synergistische als auch antagonistische Interaktionen möglich. [54] Bei einem Synergismus zweier Wirkstoffe kommt es zu einer additiven Wirkverstärkung, bei einem antagonistischen Effekt liegt eine Reduktion der pharmakologischen Wirkung eines Wirkstoffes durch den Einfluss eines zweiten Wirkstoffes vor. [54]

Die Verabreichung von Wirkstoffen mit gleichen Wirkprofilen führt zu einer Wirkungsaddition. [50] In Abbildung 4 ist dies als pharmakodynamische Interaktion des Typs PD1 dargestellt. Eine pharmakodynamische Interaktion des Typs PD2 liegt vor, wenn mindestens zwei verschiedene Wirkstofftypen an einem Rezeptor interagieren und dabei eine Wirkungsverstärkung durch eine agonistische Interaktion (PD2a) oder eine Wirkungsabschwächung durch eine antagonistische Interaktion (PD2b) herbeiführen. [50] Bei unterschiedlichen Wirkmechanismen mehrerer Wirkstoffe können PD3-Interaktionen auftreten, wenn diese Wirkstoffe die gleichen Wirkungen haben. Auch hier kann es wieder sowohl zu einer Wirkungsverstärkung (PD3a) als auch zu einer Wirkungsabschwächung (PD3b) kommen. [50] Von PD4-Interaktionen spricht man, wenn es zu einer Interaktion unterschiedlicher Wirkungen kommt, welche sich aufeinander auswirken. [50, 54]

Eine pharmakokinetische Interaktion tritt auf, wenn sich zwei Wirkstoffe während ihrer Passage durch den Organismus beeinflussen. [50] Dabei können von der Liberation und Absorption bis hin zur Distribution, dem Metabolismus und der Exkretion der Wirkstoffe alle Ebenen pharmakokinetisch betroffen sein. [54] Dieser Weg eines Arzneistoffs durch den Organismus wird nach den Anfangsbuchstaben auch als LADME-Modell bezeichnet, welches in Abbildung 5 schematisch dargestellt ist. Bei pharmakokinetischen Interaktionen kommt es zu einem veränderten Konzentrations-Zeit-Profil der verabreichten Wirkstoffe. Hierdurch können konzentrationsabhängige Wirkungen verändert werden. [54]

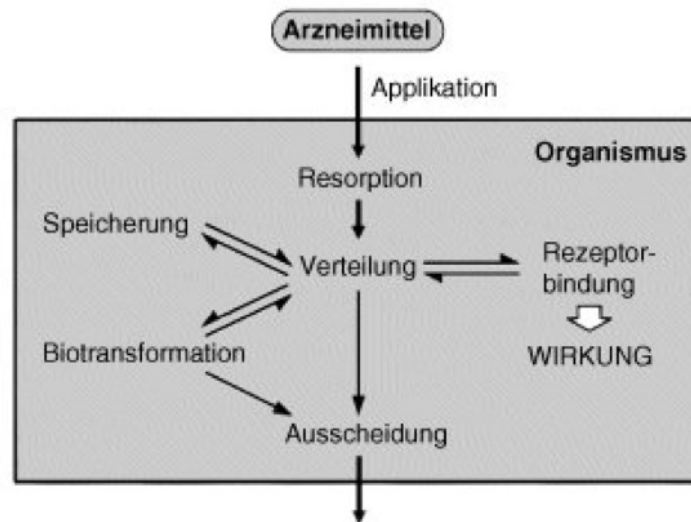


Abbildung 5: Der pharmakokinetische Weg eines Arzneistoffs durch den Organismus [55]

Da für pharmakokinetische Interaktionen die chemische Struktur eines Wirkstoffes ausschlaggebend ist, handelt es nicht um Klassenphänomene, die alle Wirkstoffe einer Substanzklasse betreffen. [54]

Pharmakokinetische Interaktionen bei der Resorption können beispielsweise durch eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme stattfinden (PK1). Eine pharmakokinetische Interaktion während der Distributionsphase (PK2) kommt meist durch eine veränderte Plasmaeiweißbindung zustande. Während der Ausscheidung des Arzneistoffs kann es durch pharmakokinetische Interaktionen zu Eliminationsbeschleunigung (PK3a) oder Eliminationsverzögerung (PK3b) kommen. [50] Die Phase der Metabolisierung ist für pharmakokinetische Interaktionen am entscheidendsten. Hier spielen sowohl das Cytochrom-P-450-Isoenzymssystem als auch Transportproteine wie das Effluxprotein p-Glykoprotein (MDR1 multidrug-resistance protein1) eine wichtige Rolle. [50] Induktoren oder Inhibitoren in Arzneistoffen, Lebensmitteln oder Genussmitteln können diese Systeme beeinflussen und so zu veränderten Metabolisierungsraten und als Folge daraus zu Konzentrationsänderungen des Arzneistoffs am Zielort führen.

1.4.1 CYP-Interaktionen

Enzyme der Cytochrom-P450 (CYP)-Familie spielen sowohl bei der Metabolisierung von körpereigenen Stoffen als auch von körperfremden Substanzen eine wichtige Rolle. [56] Hierzu zählen auch (lipidlösliche) Arzneimittel, welche meist nicht unverändert ausgeschieden, sondern erst mit dem Ziel der Eliminierung metabolisiert werden. Die Metabolisierung findet zweistufig statt: Man unterscheidet Phase-I- von Phase-II-Reaktionen. In der Phase-I-Reaktion, welche in der Regel über CYP-Enzyme vermittelt wird, wird der Stoff mit einer polaren Gruppe versehen und in der darauf folgenden Phase-II-Reaktion wird diese funktionelle Gruppe mit wasserlöslichen körpereigenen Molekülen wie z.B. Glutathion gekoppelt, um anschließend im Urin oder über die Faeces ausgeschieden zu werden. [57] Die Phase-I-Reaktion kann zu einer quantitativen oder sogar qualitativen Änderung der Substanz führen. Quantitativ kann sich die Aktivität der Substanz ändern, qualitativ das pharmakologische Wirkprofil. [58]

Lokalisiert sind die CYP-Enzyme in der Membran des endoplasmatischen Retikulums und können in der Leber, im Darm oder auch in den Nieren oder der Lunge vorkommen. [56] Bei Cytochrom P450 handelt es sich um Chromoproteine, die rot eingefärbte Hämfarbstoffe als prosthetische Gruppe enthalten, welche Komplexverbindungen aus einem Eisen-Ion als Zentralatom und einem Porphyrin-Molekül als Ligand sind und das aktive Zentrum bilden. [57, 56]

Die Bezeichnung Cytochrom-P450 setzt sich aus „cyto“ für mikrosomale Vesikel, „chrom“ für farbig, „P“ für Pigment und 450 für die Wellenlänge des absorbierten Lichtes (450 nm) zusammen. [57] Jedes Isoenzym wird in Genfamilien (arabische Zahl, z. B. CYP 1), Subfamilien (arabische Zahl plus Großbuchstabe, z. B. CYP 1A) und in Isoformen (arabische Zahl plus Großbuchstabe plus arabische Zahl, z. B. CYP 1A2) eingeteilt. [57]

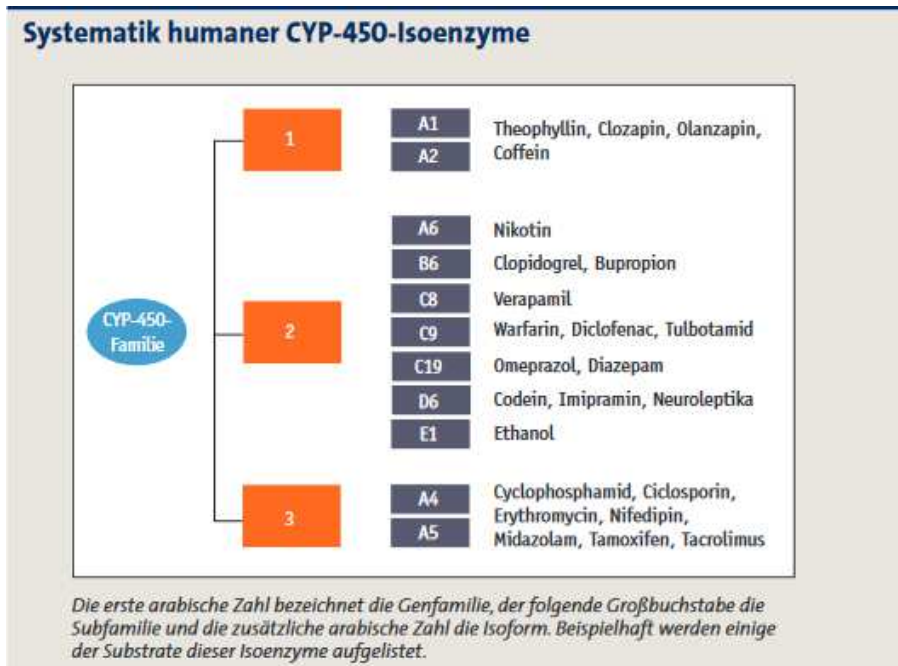


Abbildung 6: Systematik humaner CYP-450-Isoenzyme (Beispiel) [57]

Wirkstoffe und auch Genussmittel wie z.B. Tabakrauch können Substrate, Inhibitoren oder Induktoren von CYP-Enzymen sein. Durch Inhibition des verstoffwechselnden CYP-Enzyms kann es zur Reduktion der Metabolisierung kommen, welche einen Wirkstoffspiegelanstieg und damit eine Wirkungszunahme zur Folge haben kann. Durch Induktion des verstoffwechselnden CYP-Enzyms kommt es dagegen zu einer gesteigerten Metabolisierungsrate, welche in einer Wirkungsabnahme bis hin zum Wirkverlust resultieren kann. Durch Bindung an den Transkriptionsfaktor führt der Induktor zu einer gesteigerten Expression des entsprechenden CYP-Gens und somit zu einer vermehrten Bildung des jeweiligen Enzyms. Dieser Effekt tritt jedoch erst nach wenigen Wochen ein und kann noch über vier Wochen nach Absetzen des Induktors bestehen. [56]

Das Ansprechen der Patienten auf einen Wirkstoff kann individuell stark abweichen. Die Bildung und Leistungsfähigkeit von CYP-Enzymen variiert genetisch bedingt, was man als genetischen Polymorphismus bezeichnet. [57] Man unterscheidet vier verschiedene Metabolisierungstypen: [59]

- langsame Metabolisierer (stark reduzierter Stoffwechsel),
- intermediäre Metabolisierer (reduzierter Stoffwechsel),
- extensive Metabolisierer (normaler Stoffwechsel) und
- ultraschnelle Metabolisierer (beschleunigter Stoffwechsel).

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
broccoli	artemisinin	rifampin ¹	carbamazepine	carbamazepine	dexamethasone	ethanol	HIV Antivirals:
brussel sprouts	carbamazepine		enzalutamide	efavirenz	rifampin	isoniazid	efavirenz
carbamazepine	efavirenz		nevirapine	enzalutamide			nevirapine
char-grilled meat	nevirapine		phenobarbital	norethindrone			
insulin	phenobarbital		rifampin	NOT			barbiturates
methylcholanthrene ¹	phenytoin		secobarbital	pentobarbital			carbamazepine
modafinil	rifampin		St. John's Wort	prednisone			enzalutamide
nafcillin				rifampicin ¹			glucocorticoids
beta-naphthoflavone ¹				ritonavir			modafinil
omeprazole ¹				St. John's Wort			oxcarbazepine
rifampin							phenobarbital ²
tobacco							phenytoin ²
							pioglitazone
							rifabutin
							rifampin ¹
							St. John's Wort
							troglitazone ¹

Abbildung 8: Übersicht über Wirkstoffe, welche verschiedene CYP-Enzyme induzieren. Diese Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. [61]

Zu Interaktionen mit CYP-Enzymen kann es bei den Parkinson-Wirkstoffen Ropinirol, Entacapone, Tolcapone, Rasagilin und Budipin kommen. Abbildung 9 gibt eine Übersicht über die Abbauwege und Interaktionsmöglichkeiten mit CYP-Enzymen dieser Wirkstoffe. [62]

Sel	Drug	PGP	1A2	2B6	2C19	2C8/9	2D6	2E1	3A4/5/7
1	entacapone		e-	2A6 e-	e-	8+9: e-t	e-	e-	e-
2	tolcapone			2A6s		8+9: e-t			s
3	ropinirol		SS, e-t				ee-t		s
4	rasagilin		SS						
5									
6									

clear all , reset

Legende:

- Substrat: Das Arzneimittel als Substrat von gewissen CYP-Enzymen. **SS** = Hauptabbaueweg, **s** = Nebenabbaueweg
- **s!** **SS!**: Abbauewege erzeugen aktive Metaboliten.
- **enzym Hemmung**: Das Arzneimittel wirkt als Hemmer der bezeichneten CYP-Enzymen. **ee-** = starker Inhibitor, **e-** = schwacher Inhibitor (mit einer < 2-fachen Erhöhung der Plasma-AUC bzw. < 50% Clearance-Verminderung)
- **Enzym Induktion**: Das Arzneimittel wirkt als Induktor der entsprechenden CYP-Isoformen. **EE+** = starker Induktor (> 2-fache Clearance-Erhöhung bzw. > 50%ige Minderung der Plasma-AUC), **E+** = schwacher Induktor.
- **Studien-Dokumentation**: **t** = **in vitro** (Zellkulturen), **v** = **in vivo**.
- **#**: keine klinisch relevante Auswirkung auf den Medikamentenspiegel bei Kombination mit CYP-Hemmern (**#h**) oder -Induktoren (**#i**).
- **PGP (P-GlykoProtein)**: **SS**= PGP-Substrat, **ee-(a oder c)** = PGP-Inhibition bei akuter (initialer) oder chronischer Gabe der Wirksubstanz. ***** = klinisch genutzt als Modulator. **EE+** = PGP-Induktion (Stimulation zur vermehrten PGP-Aktivität). **ns** = nicht Substrat. **nh** = nicht Hemmer. **ni** = nicht Induktor.
- Das **CYP2A6** wird aus darstellerischem Platzmangel nicht in einem eigenen Feld sondern im CYP2B6-Feld aufgeführt (also z.B. 2A6SS). Es spielt eine Rolle beim Metabolismus der Coumarin-Antikoagulantien und einiger weniger anderer Medikamente. Weiterhin ist es beteiligt bei der Aktivierung der Prokarzinogenen im Tabakrauch sowie am Nikotinmetabolismus.
- Das **CYP2C8** wird als solches gesondert im Feld 2C8/9 ausgewiesen. Ansonsten beziehen sich alle Angaben im Feld C28/9 auf CYP 2C9.

Die Arzneimittel-Interaktion (AMIA):
 Ein Medikament, dessen Elimination (Clearance) zu einem wesentlichen Anteil als Substrat eines bestimmten CYP-Enzyms erfolgt, wird in seinem Abbau beschleunigt und damit in seiner Wirkung vermindert, wenn das betreffende CYP-Enzym durch andere Medikamente induziert (EE+) wird. Folglich muss es höher dosiert werden. Umgekehrt wird es als Substrat eines CYP-Enzyms, das durch andere Medikamente inhibiert (ee-) wird, verlangsamt eliminiert und in seiner Wirkung (und Nebenwirkung) verstärkt. Es muss folglich tiefer dosiert bzw. ein eventueller Wirkungsverlust beachtet werden, wenn CYP-Enzym hemmende Medikamente wieder abgesetzt werden. Bei einem "schwachen" CYP-Hemmer resultiert quantitativ eine kleinere als 2-fache Erhöhung des Plasmaspiegels bzw. < 50% Clearanceverminderung.
 Wird die Hauptwirkung eines Medikamentes durch aktive Metaboliten (!) bestritten, so kann die Modulation durch CYP-Hemmer & -Induktoren "paradox" ausfallen, indem CYP-Hemmer die Wirkungsentfaltung verlangsamen und Induktoren diese beschleunigen bzw. verstärken.
 Erfolgt die Elimination eines Medikamentes nur zum Teil über den Lebermetabolismus, so hat aus pharmakokinetischer Sicht die Modulation eines "SS"-Substrates durch spezifische CYP-Hemmer/Induktoren natürlich entsprechend geringere Auswirkungen auf den Medikamentenspiegel, als wenn die Medikamentenclearance allein nur über den Lebermetabolismus abläuft (z. B. Bisoprolol als "SS"-Substrat von CYP 3A4 wird nur zu 50% über den Lebermetabolismus eliminiert, entsprechend geringer wird der Medikamentenspiegel durch CYP3A4-Hemmer/Induktoren beeinflusst).
 Das P-Glycoprotein (PGP, aktiver Eliminator) ist ein intrazelluläres Transport-Protein, das Wirksubstanzen, sofern sie PGP-Substrate sind, aktiv eliminiert. Es gehört zur Familie der Efflux-Transportern. Es transportiert die PGP-Substrate aktiv ins Darmlumen, in die Galle, in den Urin, aus den Gonaden ins Blut und als Bestandteil der Bluthirnschranke weg vom Gehirn. Der Leber vorgeschaltet ist es Teil des "first pass metabolismus" und wirkt als Gatekeeper zur CYP-Metabolisierung in der Leber. Bei inhibierter PGP-Aktivität (ee-) resultiert infolge verlangsamerer Elimination ein erhöhter Blutspiegel der PGP-Substrate, vice versa ein verminderter Blutspiegel bei PGP-Induktion.

Abbildung 9: Übersicht über die Interaktionsmöglichkeiten durch CYP-Enzyme bei Parkinson-Wirkstoffen [62]

- Ropinirol: wird hauptsächlich über CYP1A2 abgebaut und hemmt dieses Enzym zusätzlich schwach (in vitro). Gleichzeitig ist Ropinirol ein schwacher in-vitro Hemmstoff von CYP2D6. Beeinflusst werden können die Wirkspiegel von Ropinirol daher durch Induktoren und Inhibitoren von CYP1A2 wie beispielsweise Ciprofloxacin oder Omeprazol.
- Entacapon: ist ein leichter Hemmstoff von CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2C8 (in vitro), CYP2C9 (in vitro), CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4. In der Fachinformation von Entacapon wird lediglich von einer Wirkungsverstärkung von CYP2C9-Substraten wie beispielsweise Warfarin gewarnt. [32] Jedoch kann es aufgrund der hemmenden Wirkung auch zu Wirkungsverstärkungen von Substraten der übrigen inhibierten CYP-Enzyme kommen.
- Tolcapon: ist (in vitro) ein leichter Hemmstoff von CYP2C8 und CYP2C9 und wird als Nebenabbaueweg über CYP2A6 verstoffwechselt. Auch bei Tolcapon kann es daher zur Wirkungsverstärkung von CYP2C9-Substraten wie beispielsweise Warfarin kommen.
- Rasagilin: wird hauptsächlich über CYP1A2 abgebaut, weshalb der Wirkspiegel von Rasagilin durch Induktoren und Inhibitoren von CYP1A2 beeinflusst werden kann (s.o.).
- Budipin: laut Fachinformation kann Budipin mit Substraten von CYP2D6 wie Metoprolol oder Makrolid-Antibiotika interagieren. [49]

Eine Auswahl an Substraten der jeweiligen CYP-Enzyme findet sich in Abbildung 10.

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
amitriptyline	artemisinin	amodiaquine ²	NSAIDs:	PPIs:	tamoxifen:	Anesthetics:	Macrolide
caffeine ²	bupropion ¹	cerivastatin	diclofenac ¹	esomeprazole	TAMOXIFEN GUIDE	enflurane	antibiotics:
clomipramine	cyclophosphamide	depaclitaxel	ibuprofen	lansoprazole		halothane	clarithromycin
clozapine	efavirenz ¹	repaglinide	lornoxicam	omeprazole ²	Beta Blockers:	isoflurane	erythromycin ² (not
cyclobenzaprine	ifosfamide	sorafenib	meloxicam	pantoprazole	carvedilol	methoxyflurane	3A5)
duloxetine	ketamine	torsemide	S-naproxen→Nor		S-metoprolol	sevoflurane	NOT azithromycin
estradiol	meperidine		piroxicam	Anti-epileptics:	propafenone		telithromycin
fluvoxamine	methadone		suprofen	diazepam→Nor	timolol	acetaminophen→NAPQI	
haloperidol	nevirapine			phenytoin(O)		aniline ²	Anti-arrhythmics:
imipramine N-DeMe	propafol		Oral	S-mephenytoin ¹	Antidepressants:	benzene	quinidine→3-OH
mexiletine	selegiline		Hypoglycemic	phenobarbitone	amitriptyline	chlorzoxazone ¹	(not 3A5)
nabumetone	sorafenib		Agents:		clomipramine	ethanol	
naproxen			tolbutamide ¹	amitriptyline	desipramine	N,N-dimethylformamide	Benzodiazepines:
olanzapine			glipizide	carisoprodol	fluoxetine	theophylline→8-OH	alprazolam
ondansetron				citalopram	imipramine		diazepam→3OH
phenacetin ¹ →			Angiotensin II	chloramphenicol	paroxetine		midazolam ¹
acetaminophen			Blockers:	clomipramine	venlafaxine		triazolam ²
→NAPQI			losartan	clopidogrel			
propranolol			irbesartan	cyclophosphamide	Antipsychotics:		Immune
riluzole				hexobarbital	haloperidol		Modulators:
ropivacaine			Sulfonylureas:	imipramine	perphenazine		cyclosporine
tacrine ²			glyburide	N-DeME	risperidone→9-OH		tacrolimus (FK506)
theophylline ²			glibenclamide	indomethacin	thioridazine		
tizanidine			glipizide	labetalol	zuclophenthixol		
triamterene			glimepiride	R-mephobarbital			HIV Antivirals:
verapamil			tolbutamide	moclobemide	alprenolol		indinavir
(R)warfarin				nelfinavir	amphetamine		nelfinavir
zileuton			amitriptyline	nilutamide	aripiprazole		ritonavir
zolmitriptan			celecoxib	primidone	atomoxetine		saquinavir
			fluoxetine	progesterone	bufuralol ¹		
			fluvastatin	proguanil	chlorpheniramine		
			glyburide	propranolol	chlorpromazine		
			nateglinide	teniposide	clonidine		
			phenytoin-4-OH ²	R-warfarin→8-OH	codeine (→O-desMe)		Prokinetic:
			rosiglitazone	voriconazole	debrisoquine ²		cisapride
			tamoxifen		dexfenfluramine		
			torsemide		dextromethorphan ¹		
			valproic acid		donepezil		Antihistamines:
			S-warfarin ¹		duloxetine		astemizole
			zakirlukast		encainide		chlorpheniramine
					flecainide		terfenadine ²
					fluvoxamine		
					lidocaine		Calcium Channel
					metoclopramide		Blockers:
					methoxyamphetamine		amlodipine
					mexiletine		diltiazem
					minaprine		felodipine

Abbildung 10: Übersicht über Wirkstoffe, welche Substrate der jeweiligen CYP-Enzyme sind, also von diesen verstoffwechselt werden. Diese Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. [61]

1.4.2 Interaktionen mit QT-Zeit verlängernden Medikamenten

Wirkstoffe, die das QT-Intervall verlängern, binden an kardiale HERG („human ether-a-go-go related gene“)-Kaliumkanäle, wodurch es zu einer Hemmung des Kaliumausstroms aus den Kardiomyozyten kommt. Die schnell aktivierende Komponente des verzögerten Kalium-Gleichrichterstroms I_{Kr} , dessen Kanalprotein durch HERG kodiert wird, wird in erster Linie gehemmt, sodass die Dauer des Aktionspotentials und damit auch die QT-Intervalldauer verlängert werden. Frühe Nachdepolarisationen lösen die Arrhythmie aus. [63] Die Verlängerung der QT-Zeit kann durch eine Genmutation der Kaliumkanäle auch angeboren sein, was als Long-QT-Syndrom bezeichnet wird. [64, 65, 46, 66, 67, 68]

Um die QT-Zeit aus einem EKG genau bestimmen zu können, muss eine Korrektur der von der Herzfrequenz abhängenden Repolarisationsdauer erfolgen. Hierfür wird in einem Frequenzbereich von 60–80/min die Korrekturformel nach Bazett ($QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$, Abbildung 11) verwendet, für höhere Herzfrequenzen wird die Korrekturformel nach Fridericia ($QT_c = \frac{QT}{RR^{0,33}}$). [64, 46]

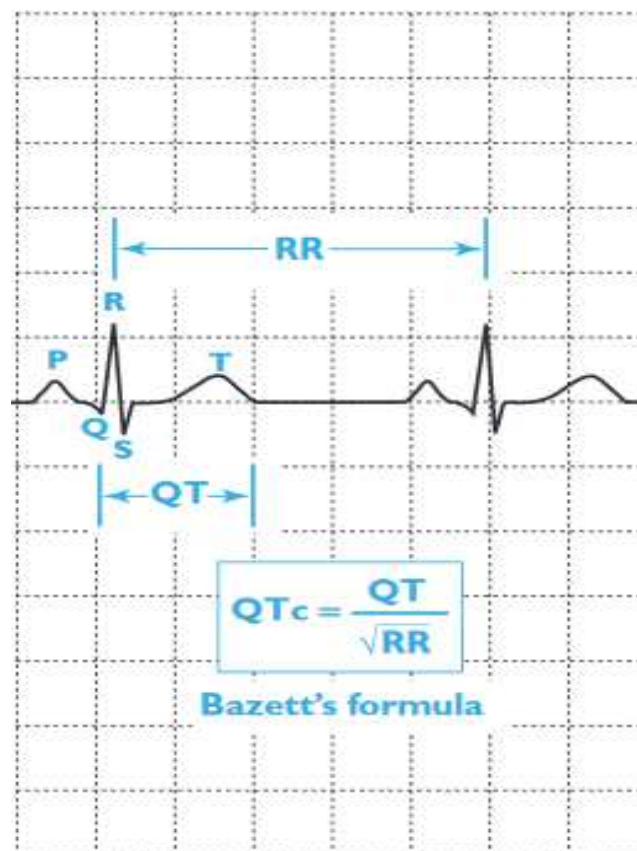


Abbildung 11: Berechnung der frequenzkorrigierten QT-Zeit nach Bazett [64]

In mehreren Studien konnte eine enorme Schwankungsbreite der QTc-Intervalle zwischen 76–102 ms nachgewiesen werden. [46, 69, 65] Bei Gesunden beträgt die mittlere QTc-Länge circa 400 ms, QTc-Intervalle über 500 ms gelten bereits als deutlicher Risikofaktor für Torsade-de-Pointes Arrhythmien. [46, 70, 69, 65]

Das Risiko für das Auftreten von Torsade-de-Pointes Arrhythmien ist intraindividuell stark unterschiedlich und hängt neben den verabreichten Wirkstoffen auch von weiteren Einflüssen ab. [46, 71, 70] Als Risikofaktoren für eine QTc-Intervall Verlängerung und die Entstehung von Torsade-de-Pointes Arrhythmien gelten: [46, 64, 70, 71]

- Alter > 65 Jahre,
- weibliches Geschlecht,
- myokardiale Hypertrophie (zum Beispiel bei arterieller Hypertonie),
- kongenitales QT-Syndrom,
- Bradykardien,
- Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie),
- hohe Plasmakonzentrationen des auslösenden Wirkstoffes bei Überdosierung, bei gleichzeitiger Hemmung des Metabolismus durch die Begleitmedikation (z.B. durch CYP-Interaktion) und/oder einer Hemmung der Ausscheidung auf Grund von Nieren-, oder Leberinsuffizienz und bei schneller Injektion.

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass in den meisten Fällen medikamenteninduzierter Torsade-de-Pointes Arrhythmien (85%) zwei oder mehrere zusätzliche Risikofaktoren bestehen. [46, 72]

In Abbildung 12 sind Arzneistoffgruppen mit Wirkstoffen aufgelistet, welche typischerweise das QT-Intervall verlängern und/oder Torsade-de-Pointes Arrhythmien auslösen können. Eine aktuelle Auflistung von Medikamenten findet sich online auf der Homepage des „The Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AzCERT)“ mit dem Namen CredibleMeds. [73]

Tabelle 2							
Medikamenteninduzierte Verlängerung des QT-Intervalls und Torsade de pointes							
Freiname	Handelsname	QT-Intervall	Torsade de pointes	Freiname	Handelsname	QT-Intervall	Torsade de pointes
Antiarrhythmika				Risperidon	Risperdal	+	
Ajmalin	Gilurytmal	+	+	Sertindol* ²	Serdolact	+	+
Amiodaron	Cordarex, Cordarone	+	+	Tiaprid	Triapridex	+	+
Chinidin	Cordichin (+ Verapamil)	+	+	Trazodon	Thromban	+	
Disopyramid	Norpace	+		Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer			
Dofetilid	n. v.	+	+	Fluoxetin	z. B. Fluclin	+	+
Ibutilide	n. v.	+	+	Paroxetin	z. B. Seroxat, Tagonis	+	
Propafenon	Rytmonorm	+	+	Sertralin	Gladem, Zoloft	+	+
Sotalol	Sotalex, Darob, Sotahexal	+	+	Antikonvulsiva			
Antibiotika (Makrolide)				Valproinat	z. B. Olfril, Ergenyl	+	
Azithromycin	z. B. Zithromax		+	Andere Psychopharmaka			
Clarithromycin	Klacid	+	+	Chloralhydrat	Chloralducat	+	+
Clindamycin	z. B. Sobelin, Clindahexal		+	Levomethadon	Orlaam	+	+
Erythromycin	z. B. Eryhexal, Erycinum	+	+	Lithium	z. B. Hypnorex, Qilonum	+	
Roxithromycin	z. B. Rulid	+		Naratriptan	Naramig	+	
Spiramycin	Rovamycine, Selectomycin	+	+	Sumatriptan	z. B. Imigran	+	
Antibiotika (Fluorchinolone)				Venlafaxin	Trevlor	+	
Gatifloxacin	Tequin	+	+	Zolmitriptan	AscoTop	+	
Grepafloxacin* ¹	Vaxar	+	+	Antiparkinsonmittel			
Levofloxacin	Tavanic		+	Amantadin	z. B. PK-Merz		+
Moxifloxacin	Avalox	+	+	Budipin* ³	Parkinsan	+	+
Sparfloxacin	Zagam	+	+	Malariamittel			
Andere Antibiotika				Chinin	z. B. Limptar	+	+
Ampicillin	z. B. Binotal	+		Chloroquin	z. B. Resochin, Weimerquin	+	+
Trimethoprim-Sulfamethoxazol	z. B. Bactrim	+	+	Halofantrin	Halfan	+	+
Antihistaminika				Mefloquin	Lariam	+	
Astemizol* ¹	Hismanal	+	+	Diuretika			
Clemastin	Tavegil	+		Indapamid	z. B. Natrilix, Sicco	+	
Diphenhydramin	z. B. Benadryl, Dolestan, Emesan	+		Lipidsenker			
Hydroxyzin	z. B. Atarax	+		Probucol	n. v.	+	+
Terfenadin	z. B. Teldane	+	+	Motilitätsanreger			
Antidepressiva				Cisaprid* ¹	Propulsin	+	+
Amitriptylin	z. B. Saroten	+	+	Nootrope Geriatrika			
Clomipramin	Anafranil	+		Vincamin	z. B. Ophdivas	+	+
Desipramin	Pertofran, Pertyl	+	+	Chemotherapeutika			
Doxepin	z. B. Aponal	+		Tamoxifen	z. B. Jenoxifen, Kessar, Nolvadex, Nourytam, Zemide	+	+
Imipramin	z. B. Tofranil	+	+	Pentamidin (i. v.)	Pentacarinat	+	+
Maprotilin	z. B. Lucidomil	+	+	Immunsuppressiva			
Neuroleptika				Tacrolimus	Prograf	+	+
Amisulprid	Solian	+		Peptide			
Clozapin	z. B. Leponex	+		Octreotid	Sandostatin	+	
Chlorpromazin	Propaphenin	+	+	Virostatikum			
Droperidol* ¹	Dehydrobenzperidol	+	+	Foscarnet	Foscavir	+	
Fluphenazin	z. B. Dapotum, Lyogen	+		Muskelrelaxans			
Haloperidol	z. B. Haldol	+	+	Tizanidin	Sirdalud	+	
Melperon	z. B. Eunerpan, Harmosin	+	+	Röntgen-Kontrastmittel			
Olanzapin	Zyprexa	+		Ioxaglsäure	Hexabrix	+	+
Pimozid	Orap	+	+				
Quetiapine	Seroquel	+					
Sulpirid	z. B. Arminol, Dogmatil	+	+				
Thioridazin	z. B. Melleril	+	+				

+ eine QT-Verlängerung kann auftreten bzw. Torsade de pointes wurden beobachtet; n. v., nicht in Deutschland im Handel verfügbar; *¹ vom Markt zurückgenommen; *² vom Markt suspendiert, endgültige Entscheidung durch die Zulassungsbehörden steht aus; *³ Anwendungsbeschränkungen ausgesprochen

Wichtige Hinweise zum Gebrauch der Tabelle: Die Tabelle stellt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Angaben beruhen auf dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand, soweit er öffentlich zugänglich ist (publizierte Studien (Medline-Forschungen), Fallberichte, Internet-Veröffentlichungen, Fachinformationen, Rote Liste, Mitteilungen von Zulassungsbehörden. In den verfügbaren Fallberichten über Torsade de pointes ist der kausale Zusammenhang mit der Einnahme der jeweiligen Substanz nicht mehr evident, eine reine Koinzidenz kann im Einzelfall nicht ausgeschlossen werden.

Abbildung 12: Auswahl typischer Arzneistoffgruppen, welche die QT-Zeit verlängern und zu Torsade-de-Pointes Arrhythmien führen können [67]

Wirkstoffe in der Parkinson-Therapie, unter denen es zu QT-Zeit Verlängerungen kommen kann, sind der Dopamin-Agonist Apomorphin sowie die beiden NMDA-Antagonisten Amantadin und Budipin.

Vor allem Psychopharmaka wie klassische und atypische Neuroleptika, tri- und tetrazyklische Antidepressiva und SSRI, welche in der Parkinson-Therapie oftmals in der Komedikation eingesetzt werden, weisen ein hohes Risiko für medikamenteninduzierte QT-Intervall Verlängerung sowie Torsade-de-Pointes Arrhythmien auf. Eine Kombination mehrerer Wirkstoffe, welche potentiell die QTc-Zeit verlängern oder das Risiko für Torsade-de-Pointes Arrhythmien erhöhen, sollte möglichst vermieden werden. Jedoch ist es in der Praxis und besonders im Endstadium der Parkinson-Krankheit aufgrund der vielen nicht-motorischen Begleiterscheinungen und Komorbiditäten oftmals unvermeidbar, mehrere Psychopharmaka mit QTc-Zeit Verlängerungspotential einzusetzen. Das individuelle Risiko des Patienten sollte in solchen Fällen sorgfältig abgewogen und eine strenge Risiko-Nutzen-Bewertung vorgenommen werden. [46] Zusätzliche Risikofaktoren sollten nach Möglichkeiten vermieden werden. Empfehlenswerte Maßnahmen sind: [46, 67, 69]

- Aufzeichnung eines EKGs vor Therapiebeginn und unter Steady-state-Bedingungen sowie bei Risikopatienten oder zusätzlicher QTc-verlängernder Komedikation EKG-Kontrollen in regelmäßigen Abständen,
- langsame Aufdosierung mit Dosisanpassung bei Ausscheidungsstörungen und unter Begleitmedikation mit konkurrierendem Abbauweg,
- Kontrolle der Serumkaliumspiegel (sie sollten bei Risikopatienten im oberen Normbereich liegen),
- auf potenzielle Elektrolytverluste bei Diarrhoe, Erbrechen, starkem Schwitzen, Mangelernährung, unter Diuretikatherapie, bei Alkohol- und Drogenabusus und Essstörungen achten,
- bei stark verlängertem QTc-Intervall Zufuhr von Magnesiumsulfat (oral oder intravenös),
- bei QTc > 500 ms, normalem Serumkaliumspiegel und normaler QRS-Dauer sollte das Medikament auch beim Fehlen von Symptomen abgesetzt werden und
- bei neu auftretenden Palpitationen, Schwindel, Synkopen und Krampfanfällen sollte man an Rhythmusstörungen als Ursache denken.

1.5 Verschiedene Arten von Kontraindikationen

Eine Kontraindikation (von lateinisch contra „gegen“ und indicare „anzeigen“) oder auch Gegenanzeige ist nach Definition *„ein Umstand, der die Anwendung eines diagnostischen oder therapeutischen Verfahrens bei gegebener Indikation in jedem Fall verbietet (absolute Kontraindikation) oder nur unter strenger Abwägung sich dadurch ergebender Risiken zulässt (relative Kontraindikation).“* [74] Absolute Kontraindikationen sind im nachfolgenden Kapitel 5 unterstrichen markiert.

Es obliegt der Verantwortung des Arztes, diese Kontraindikationen dennoch kalkuliert einzugehen, wenn der individuelle Patientenfall es dringend erfordert. Kontraindikationen können aus vielfältigen Gründen bestehen. Beispielsweise kann eine Überempfindlichkeit oder Allergie gegen das Medikament bestehen wie zum Beispiel bei der weit verbreiteten Penicillin-Allergie. Anwendungen in der Schwangerschaft und Stillzeit können kontraindiziert sein, wenn der Wirkstoff teratogen ist oder in die Muttermilch übergeht und somit den Säugling schädigen könnte, z.B. Thalidomid (teratogen) oder Antibiotika wie Tetracycline oder Zytostatika, deren Einnahme ein sofortiges Abstillen erfordern würde. In den meisten Fällen stellen aber bestimmte Erkrankungen Kontraindikationen dar. Im Falle der Parkinson Medikation ist ein typisches Beispiel das Vorliegen eines Long-QT-Syndroms bei der Einnahme der NMDA-Antagonisten Amantadin und Budipin. Auch die Kombination eines Wirkstoffs mit einem anderen Wirkstoff kann kontraindiziert sein, wenn durch diese Kombination schwerwiegende Interaktionen ausgelöst werden können. Beispielsweise ist die Einnahme weiterer QT-Zeit verlängernder Wirkstoffe bei einer Einnahme von Amantadin oder Budipin kontraindiziert.

1.6 Medikationsanalyse und -management

Unter dem Begriff „Medikationsanalyse“ versteht man eine strukturierte Analyse der Gesamtmedikation eines Patienten unter Berücksichtigung seines Gesundheitszustandes. In Abhängigkeit von den berücksichtigten Informationsquellen im Rahmen der Medikationsanalyse unterscheidet man die einfache von der erweiterten und der umfassenden Medikationsanalyse. [75] Wie in Abbildung 13 ersichtlich ist, wird bei ersterer allein aufgrund von Medikationsdaten überprüft, ob Interaktionen vorliegen, während bei der

erweiterten Medikationsanalyse außerdem ein strukturiertes Gespräch mit dem Patienten geführt wird, um weitere arzneimittelbezogene Probleme, wie z.B. Anwendungsprobleme und Unverträglichkeiten zu ermitteln. Liegen darüber hinaus klinische Daten wie Laborergebnisse und Diagnosen vor, kann in einer umfassenden Medikationsanalyse außerdem überprüft werden, ob Kontraindikationen aufgrund einer Erkrankung bestehen. [75]

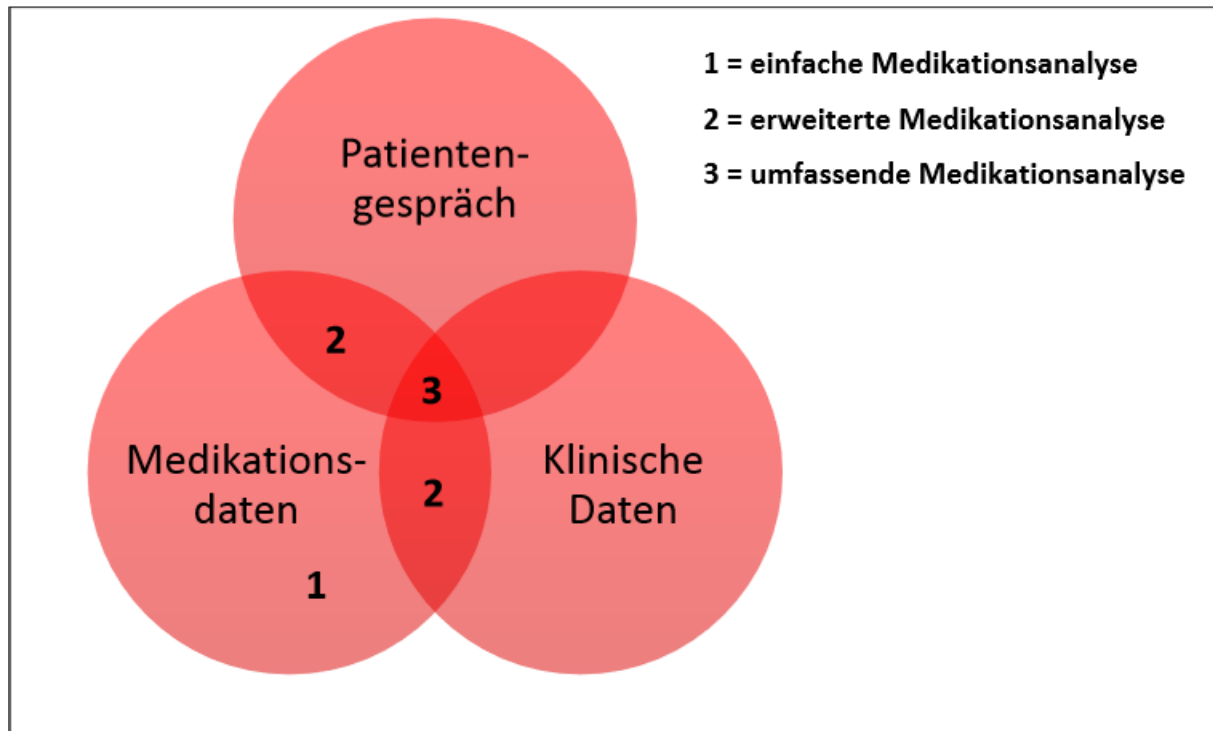


Abbildung 13: Darstellung der drei verschiedenen Arten des Medikationsmanagements [75]

Von „Medikationsmanagement“ wird gesprochen, wenn sich hieran eine kontinuierliche pharmazeutische Betreuung und die Überwachung des Therapieverlaufs durch ein interdisziplinäres Team anschließt. [75] Durch diese beiden Verfahren soll eine dauerhafte Verbesserung der Arzneimitteltherapie sowie eine Reduzierung von Arzneimittelrisiken erreicht werden. [76] Ein nachhaltiges Medikationsmanagement ist gerade bei Parkinson-Patienten wichtig, weil hier in aller Regel ältere Patienten betroffen sind, die eine Reihe von weiteren Parkinson-bedingten und altersbedingten Erkrankungen aufweisen. Die Vielzahl an Begleiterkrankungen und die daraus einhergehende Polypharmazie machen eine genaue Analyse und ein Management der bestehenden Kontraindikationen, Interaktionen, Kontrolluntersuchungen und nicht zuletzt auch der zu leistenden Aufklärungsarbeit dringend notwendig. Eine kontrollierte Studie mit Parkinson Patienten hat bereits aufzeigen können, dass sich Parkinson-spezifische Parameter wie der Gesundheitszustand, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Qualität der Arzneimitteltherapie der Patienten durch eine pharmazeutische Intervention signifikant bessern. [77, 78]

Morbus Parkinson ist nur ein Beispiel für die Notwendigkeit eines umfassenden Medikationsmanagements bei chronischen Erkrankungen, welche im Verlauf eine Polypharmazie erfordern. Neue Erkenntnisse in der Interaktionspharmakologie haben dazu geführt, dass Arzneimittelwechselwirkungen heute größtenteils vorhersehbar sind, weshalb die meisten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) vermeidbare Medikationsfehler sind. [79]

2 Fragestellungen und Zielsetzung der Studie

In diesem Forschungsvorhaben wurde die Aufnahme- und Entlassmedikation von Patienten analysiert, die an einer auf Parkinson spezialisierten Klinik stationär behandelt wurden.

Die Medikation von Parkinson-Patienten ist in der Regel durch eine erhebliche Polypharmazie geprägt, die sich z.T. aus den Krankheitsfolgen und den üblicherweise im höheren Alter bestehenden Komorbiditäten ergibt. Durch die in der Studie formulierten Einschlusskriterien wurde eine ausschließlich polypharmazeutisch therapierte Patientengruppe gewählt.

Während eines stationären Aufenthaltes kann aufgrund einer nicht ausreichenden Symptomkupierung durch die bisherige Therapie eine neue Arzneimitteltherapie eingeleitet oder die bestehende Arzneimitteltherapie modifiziert werden, welches in den meisten Fällen zu einer Erweiterung der Anzahl der verschriebenen Arzneimittel führt. Dies birgt ein wachsendes Risiko für arzneimittelbezogene Probleme, welche die Arzneimitteltherapiesicherheit gefährden können.

Auf explorativer und deskriptiver Basis wurden in der Analyse folgende Fragen beantwortet:

- Mit welchen motorischen und nicht-motorischen Parkinson-Symptomen stellen sich die Patienten zur Therapieoptimierung vor?
- Welche Komorbiditäten sind vorhanden und wie werden diese therapiert?
- Liegen bei der Aufnahmemedikation Kontraindikationen aufgrund der bestehenden Komorbiditäten vor?
- Bestehen bei der Aufnahmemedikation relevante Interaktionen?
- Welche Veränderungen in der Medikation wurden unternommen?
- Liegen bei der Entlassmedikation Kontraindikationen aufgrund der bestehenden Komorbiditäten vor?
- Bestehen bei der Entlassmedikation relevante Interaktionen?

Primäres Ziel der vorgestellten Untersuchungen war die Erfassung der häufigsten und gravierendsten arzneimittelbezogenen Probleme in der Pharmakotherapie des Morbus Parkinson, welche durch die Auswertung und Analyse der oben beschriebenen Fragen ermittelt wurden. Der Fokus lag hierbei besonders auf bestehenden Interaktionen und aufgetretenen Kontraindikationen. Daraus folgend wurden als sekundäres Ziel Optimierungsmöglichkeiten in Form von Handlungsempfehlungen für die Pharmakotherapie

der Parkinson-Patienten identifiziert. Des Weiteren wurde auf typische Arzneistoff-Kombinationen, die potentiell zu sicherheitsrelevanten arzneimittelbezogenen Problemen führen können, hingewiesen, um die Arzneimitteltherapiesicherheit zu erhöhen.

3 Durchführung der Studie und Methoden

3.1 Studienentwicklung

Nach Beendigung einer ausführlichen Literaturrecherche wurden die Beurteilungsbögen in Form zweier Case Report Forms erstellt. Ebenso wurden primäre und sekundäre Ziele für die Studie definiert.

Im ersten Teil des Case Report Forms wurden personenbezogene und epidemiologische Daten festgelegt, die erfasst werden sollten:

- Geschlecht,
- Alter,
- Familienstand,
- Arbeitsverhältnis,
- Zeitpunkt der Erstdiagnose,
- Krankheitsdauer,
- bestehende Komorbiditäten anhand von ICD-10 verschlüsselten Diagnosen,
- Stadium der Erkrankung nach Hoehn & Yahr im On-Zustand,
- die zu therapierende Problematik des Patienten,
- Parkinson-bezogene motorische und nicht-motorische Behandlungsprobleme,
- Medikation zum Zeitpunkt der Aufnahme und der Entlassung, unterteilt in Parkinson-Medikation und Begleitmedikation.

Ebenfalls wurden Laborwerte und EKG-Befunde festgelegt, welche erfasst werden sollten, um Aufschluss über die pharmakotherapeutisch relevanten Behandlungsprobleme im Bereich des hämatopoetischen Systems, der Nieren- und Leberfunktion und des Herzens zu geben.

Die Güte der Nierenfunktion wurde in Form der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bei Aufnahme und der niedrigsten GFR während des stationären Aufenthaltes ermittelt. Ebenso wurden stark abweichende Leberwerte und diagnostizierte Störungen im Bereich des hämatopoetischen Systems erfasst. Der EKG-Befund wurde auf diagnostizierte QT-Zeit Verlängerungen und andere pharmakotherapeutisch relevante Erkrankungen des Herzens wie beispielsweise eine Bradykardie, Herzinsuffizienz oder einen AV-Block geprüft.

Auf Grundlage der Fachinformationen, welche in der „Roten Liste“ online hinterlegt sind, wurde zu jedem Wirkstoff, welcher in der Parkinson-Therapie zum Einsatz kommt, eine

Tabelle mit Interaktionen und Kontraindikationen in Form eines Katalogs erstellt, welche den zweiten Teil des Case Report Forms darstellt. [80]

Diese strukturierte Medikationsanalyse war die Grundlage, um bei jedem Patienten Interaktionen zu erfassen und Kontraindikationen aufgrund vorbestehender Erkrankungen oder der bestehenden Medikation zu ermitteln.

Die Beurteilungskriterien und die Studienziele sowie die Durchführung und Auswertung der Studie wurden in einem Studienprotokoll zur Einreichung bei der Ethik-Kommission festgehalten.

3.2 Studienprotokoll

3.2.1 Studiendesign

Die Studie mit dem Titel „Studie zur Bestandserhebung und Therapieoptimierung der Pharmakotherapie von Parkinson-Patienten nach Kriterien der Arzneimitteltherapiesicherheit“ wurde als prospektiv observationale Studie mit insgesamt mindestens 100 Parkinson Patienten geplant und über einen Zeitraum von 14 Monaten durchgeführt. Akquiriert wurden Patienten auf den sechs Stationen der Paracelsus-Elena-Klinik, einer Parkinson-Spezialklinik der tertiären Versorgungsebene in Kassel, zwischen Juni 2014 und August 2015. Um ein Bias durch jahreszeitliche Schwankungen zu vermeiden, fand die Datenerfassung an 26 definierten Präsenztagen, welche über den genannten Zeitraum verteilt waren, statt.

3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Um eine hohe Qualität der Datenbank sicherzustellen, wurden zusätzlich zu den bereits im Studienprotokoll formulierten weitere Ein- und Ausschlusskriterien definiert, sodass schlussendlich folgende Kriterien für die Studie verwendet wurden.

Einschlusskriterien:

- Stationärer Aufenthalt in der Paracelsus-Elena-Klinik,
- Vorliegen eines IPS,
- Vorliegen mindestens einer Komorbidität, welche eine pharmakologische Therapie einfordert,

- mindestens fünf verschiedene Wirkstoffe in der Entlassmedikation (Polypharmazie),
- schriftliche Einwilligungserklärung bezüglich der Datenerfassung,
- persönliche Verständigung der aufklärenden Apothekerin mit dem Patienten auf Deutsch möglich.

Ausschlusskriterien:

- Keine Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie,
- Fehlen essentieller Daten,
- fehlende IPS-Diagnose oder die IPS-Diagnose stellt sich im Laufe des Krankenhausaufenthaltes als falsch heraus.

Abbildung 14 veranschaulicht den Ablauf des Ein- und Ausschlussprozesses bei der Datenerhebung. Stichprobenartig wurden Patienten, welche an den Präsenztagen stationär in der Klinik waren, von der Apothekerin zur Teilnahme an der Studie befragt. Die Entscheidung zur Studienteilnahme erfolgte nach einer ausführlichen Aufklärung durch die Apothekerin. Bei Zustimmung zur Teilnahme folgte die Übergabe der schriftlichen Einverständniserklärung, welche vom Patienten in zweifacher Ausfertigung unterschrieben wurde. Ein Exemplar blieb beim Patienten, das zweite wurde archiviert.

Anschließend wurde geprüft, ob alle Einschlusskriterien erfüllt sind und keines der Ausschlusskriterien erfüllt ist. Wurden eines oder mehrere der Einschlusskriterien nicht erfüllt oder ein Ausschlusskriterium erfüllt, schied der Patient aus der Studie aus. Bei jedem Patienten wurde nach der Entlassung überprüft, ob sich die IPS-Diagnose während des Klinikaufenthaltes bestätigt hat.

Im Durchschnitt konnten acht Patienten an den 26 Präsenztagen durch die Apothekerin bezüglich einer Studienteilnahme befragt werden. Insgesamt wurden so 200 Patienten im persönlichen Gespräch mit der Apothekerin zur Teilnahme an der Studie angefragt und aufgeklärt. 146 dieser Patienten stimmten der Teilnahme an der Studie zu. Letztendlich schieden durch die Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien 19 Patienten aus der Studie aus, sodass 127 Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten. Die Zielvorgabe, mindestens 100 Patienten in die Studie aufzunehmen, wurde somit erfüllt.

Die Daten der 127 teilnehmenden Patienten wurden im Anschluss pseudonymisiert und in die Access-Datenbank eingepflegt.

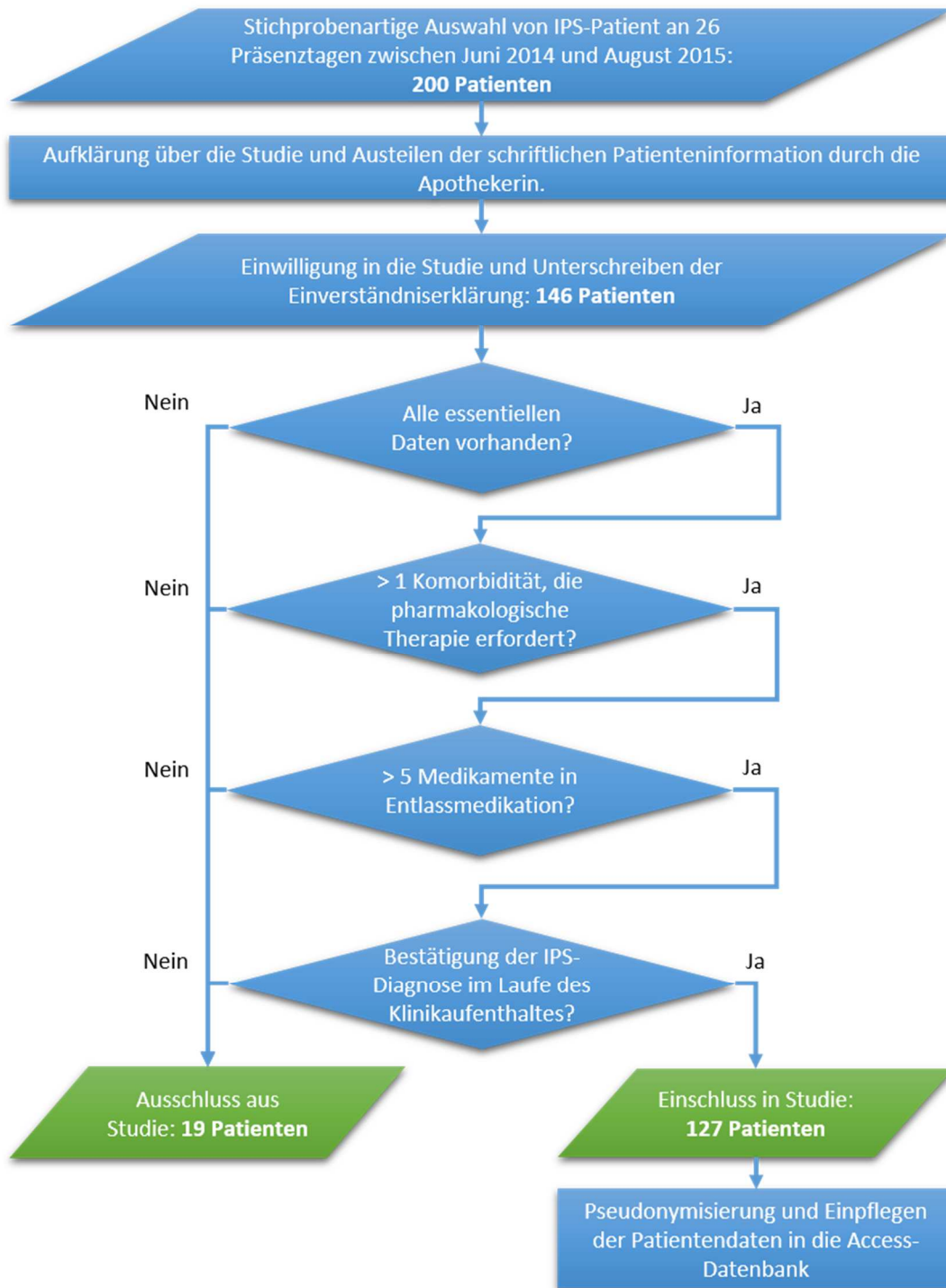


Abbildung 14: Ablaufdiagramm der Datenerfassung

3.2.3 Ethikkommissionsvotum

Für die vorliegende Arbeit wurden zwei positive Voten am 17.03.2014 unter dem Aktenzeichen 61/13 von der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg und am 02.05.2014 von der Ethikkommission bei der Landesärztekammer Hessen (siehe Anhang D (Ethikvoten)) erteilt.

Bei der Planung und Durchführung der Studie wurden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes sowie die ICH-GCP Guidelines berücksichtigt. Die personenbezogenen Daten wurden passwortgeschützt gespeichert und so vor Zugriff durch Dritte geschützt. Die Daten wurden anonymisiert ausgewertet, sodass aus den Studienergebnissen keine Rückschlüsse auf persönliche Daten möglich sind. Sowohl die elektronisch als auch schriftlich gespeicherten Daten werden nach zehn Jahren vernichtet.

3.3 Datenbankplanung

Für die Erhebung und Dokumentation der Patientendaten wurde eine Datenbank mit Microsoft® Office Access 2013 geplant und entwickelt (Abbildung 15). Die Microsoft® Office Access 2013-Datenbank wurde nach folgendem Schema aufgebaut:

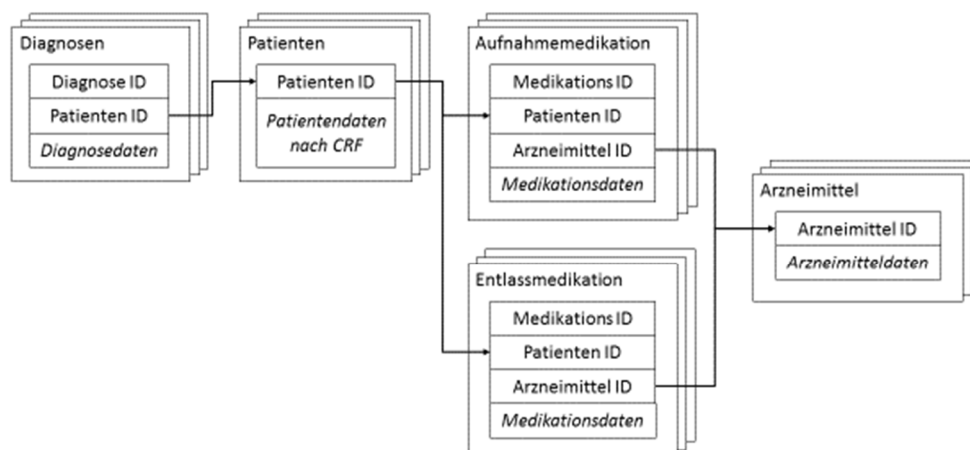


Abbildung 15: Datenbankstruktur

Jeder Patient wurde mit einem randomisierten numerischen Patienten-Identifikator (ID) versehen, welcher als Kennung bzw. Kennzeichnung für einen bestimmten digitalen Datensatz steht. Dieser wurden die jeweiligen patientenbezogenen Daten nach CRF I zugeordnet. Alle Diagnosen wurden in einer separaten Tabelle geführt. Jede Diagnose ist durch eine numerische Diagnose-ID beschrieben und jeweils einer Patienten-ID zugeordnet. So können die Diagnosedaten unabhängig von den Patientendaten bearbeitet und abgelegt werden, sind aber durch die Patienten-ID trotzdem einzelnen Patienten zugeordnet. Arzneimitteldaten wurden ebenfalls in einer separaten Tabelle geführt. Hier wurden unter anderem Bezeichnung, Wirkstoff und ATC-Code jedes Arzneimittels erfasst und jeweils mit einer numerischen Arzneimittel-ID versehen. Die Erfassung der Aufnahme- und Entlassmedikation erfolgte wiederum in separaten Tabellen. Hier wurde jede Medikation mit einer numerischen Medikations-ID versehen. Es wurde jeder Medikation eine Patienten-ID für den behandelten Patienten und eine Arzneimittel-ID für das verabreichte Arzneimittel zugeordnet sowie die Tagesdosis der Verschreibung hinterlegt. Mit dieser Datenbankstruktur ist eine unabhängige Bearbeitung aller erfassten Daten und eine separate sichere Ablage aller Daten möglich, sodass der Datenschutz aller Patientendaten gewährleistet ist.

Um ein Bild von der erfassten Datenmenge zu vermitteln, stellt Tabelle 7 die Datenmengen in Zeilen- und Spaltenanzahl in den jeweiligen Tabellen dar. Insgesamt wurden für die Studie somit 22.427 separate Datenpunkte erfasst.

Tabelle	Anzahl Zeilen	Anzahl Spalten
Patienten	127	105
Diagnosen	894	4 inkl. Patienten ID
Arzneimittel	300	4
Aufnahmemedikation	1203	4 inkl. Patienten ID und Arzneimittel ID
Entlassmedikation	1402	4 inkl. Patienten ID und Arzneimittel ID

Tabelle 7: Aufstellung der Datenmengen in der erfassten Datenbank.

Um diese Datenmengen in einem absehbaren Zeitraum zu digitalisieren, wurde mit Microsoft® Office Access 2013 eine patientenbezogene Eingabemaske entwickelt, mit der für jeden Patienten direkt alle Daten in die einzelnen Tabellen eingetragen werden konnten. Dadurch konnten Fehler in der Datenbank wie beispielsweise Eingabefehler von vornherein minimiert und die Zuordenbarkeit aller Daten sichergestellt werden. Abbildung 16 stellt die Eingabemaske zur patientenbezogenen Eingabe in die Datenbank dar.

CRFPatienten

PatientenID: (Neu)

Erfassungsdatum:

Geburtsdatum:

Familienstand: Ledig Verheiratet

Geschlecht: Männlich Weiblich

Arbeitsverhältnis:

Pflegestufe: 0 1 2 3 Keine

Datum erste Symptome:

Datum Erstdiagnose:

Krankheitsdauer:

Hoehn und Yahr Stadium: 0 1 1.5 2 2.5 3 4 5

Aufenthaltsgrund: Erstmedikation Therapieoptimierung

Diagnosen

DiagnoseID: (Neu) ICD10:

ICD10Text:

Rechtliches Auszeichnen

Datensatz: 1 von 1 | Suchen

Aufnahmemedikation

MedikationsID: (Neu) ArzneimittelID: Tagesdosis:

Datensatz: 1 von 1 | Suchen

Entlassmedikation

MedikationsID: (Neu) ArzneimittelID: Tagesdosis:

Datensatz: 1 von 1 | Suchen

Arzneimittel

Suche Bezeichnung:

ArzneimittelID	Bezeichnung	Wirkstoff(e)	ATC code
1	Madopar Depot	Levodopa	N04BA02
2	Stalevo	Levodopa/Carbidopa/Entacapon	N04BA03
3	Madopar LT	Levodopa	N04BA02
4	Taflostan	Tafloprost	S01EE05

Datensatz: 1 von 300 | Suchen

Leberwerte

EKG-Befund

GFR

Bemerkungen

Checkliste:

- Akinetische Krise
- Haltungsinstabilität/Fallneigung
- Ruhetremor
- Halbtremor
- Wearing-off/End-of-dose Akin
- Nächtliche off-Phasen
- Frühmorgentliche Akinese
- Paroxysmale "On-Off"-Fluktuation
- Freezing
- Choreatische "Peak-dose"-un
- Off-Dystonien
- Biphasische Dyskinesien
- Medikamentös induzierte Psy
- Impulskontrollstörung
- Dopaminerges Dysregulations
- Punding
- Depressive Entwicklung
- Dementielle Entwicklung
- Orthostatische Hypotonie
- Blasenfunktionstörung
- Erektile Dysfunktion
- Obstipation
- Sialorrhoe
- Einschlafstörung
- Durchschlafstörung
- Insomnie
- REM-Schlafverhaltensstörung
- Tagesmüdigkeit
- Einschlafattacken
- Sinusknotensyndrom
- AV-Block
- Long-QT-Syndrom
- Torsade de Pointes Arrhythmie
- Arrhythmia absoluta
- Herzschrittmacher
- Angina Pectoris
- Herzinfarkt-Anamnese
- Arterielle Hypertonie
- Arterielle Hypotonie
- Synkopen in der Anamnese
- Herzinsuffizienz
- Myokarditis
- Kardiomyopathie
- Klappenerkrankungen
- Fibrose, spezifizieren
- Obstruktive Bronchialerkranku
- Asthma
- Helicobacter Pylori Infektion
- Verzögerte Magenentleerung
- Chronische Obstipation
- Dickdarmerkrankungen
- Chronisch entzündliche Darma
- Mechanische Stenosen im Gi-1
- Zustand nach Ileus
- Eingeschränkte Nierenfunctio
- Eingeschränkte Leberfunktion
- Harninkontinenz
- Harnretention
- Prostataadenom/-carzinom
- Engwinkelglaukom
- Restless Legs Syndrom
- Myasthenia gravis
- Erhöhte Krampfberbereitschaft
- Epilepsie
- ZNS-Tremor
- Schlaganfall in der Anamnese
- Depression
- Suizidales Verhalten, Suizidve
- Manie
- Delirien
- Psychosen
- Schizophrenie
- Abhängigkeit von Alkohol, Sch
- Aggressives Verhalten
- Bulimie
- Anorexie
- Dementielle Syndrome
- Schwere Überempfindlichkeit
- Dehydrationszustände
- Hypogkälämie
- Hypomagnesiämie
- Risiko-Gruppe Elektrolytstör
- Diabetes mellitus
- Schilddrüsenfunktionsstörung
- Phäochromozytom
- Porphyrie
- Störung des hämatopoetischer
- Agranulozytose in der Anamn

Abbildung 16: Eingabemaske zur Eingabe der Patientendaten in Microsoft® Office Access 2013

3.4 Ablauf und Durchführung der Studie

An 26 Präsenztage innerhalb eines Zeitraumes von 14 Monaten zwischen Juni 2014 und August 2015 wurden stichprobenartig Patienten in der Paracelsus-Elena-Klinik akquiriert, die aufgrund eines IPS stationär behandelt wurden. Nach Überprüfung der Einschlusskriterien möglicher Patienten wurden die Patienten von einer Apothekerin in mündlicher und schriftlicher Form (siehe Anhang E (Patienteninformation und Einverständniserklärung)) über die klinisch-pharmazeutische Studie informiert. Bei Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie unterzeichneten die Patienten die Einwilligungserklärung (Anhang E (Patienteninformation und Einverständniserklärung)) in zweifacher Ausfertigung. Ein Exemplar davon wurde jeweils dem Patienten ausgehändigt, das zweite wurde zur Verwaltung einbehalten. Die zustimmenden Patienten wurden ausdrücklich darauf hingewiesen, dass sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen die Einwilligung zurücknehmen und die Teilnahme an der Studie beenden dürfen.

Bei den teilnehmenden Patienten wurden mittels der jeweiligen Patientenakte, welche elektronisch in der von der Paracelsus-Elena-Klinik verwendeten Verordnungssoftware HoWoS der GimTec GmbH hinterlegt war, pseudonymisiert zwei standardisierte Fragebögen (CRF I und II) ausgefüllt und in der in Kapitel 3.3 beschriebenen Access-Datenbank erfasst. Unter Zuhilfenahme der personenbezogenen und klinischen Daten, welche in Teil I des CRF detailliert erfragt wurden, konnte in Teil II des CRF eine umfassende Medikationsanalyse durchgeführt werden, indem die Medikation des Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten auf bestehende Interaktionen und Kontraindikationen überprüft wurde. Erfasst wurde die Medikation zum Zeitpunkt der Einweisung in die Paracelsus-Elena Klinik (Aufnahmemedikation) und zum Zeitpunkt der Entlassung des Patienten (Entlassmedikation). Die Aufnahmemedikation stand hierbei für die Versorgungsrealität in Deutschland, die Entlassmedikation für die optimierte Therapie in einer Spezialklinik. Der Vergleich zwischen diesen beiden sollte die Notwendigkeit von Handlungsempfehlungen zugunsten einer optimierten Therapie für die Versorgungsrealität in Deutschland anzeigen.

In Abweichung zum ursprünglichen Studienprotokoll wurden Daten zu Nebenwirkungen, Kontrolluntersuchungen der letzten 12 Monate oder der Aufklärungsarbeit nicht erfasst, da es hierzu keinen Vermerk in den Patientenakten gab. Dagegen waren Daten bezüglich der Labor- und EKG-Befunde verfügbar, welche eine detailliertere Beurteilung des Gesamt-Patientenbildes bezüglich der Arzneimitteltherapiesicherheit zuließen und daher ebenfalls erhoben wurden.

Für eine strukturierte Medikationsdatenbank wurden die Wirkstoffe in Form von ATC-Codes erfasst. Das DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) ist in Deutschland für die Herausgabe der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD, Defined Daily Doses) zuständig. Die Angaben beruhen auf dem vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology herausgegebenen Werk mit dem Titel „ATC Index with DDDs and Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment“. [81, 6] Es werden Wirkstoffe in der ATC-Klassifikation auf erster Ebene nach dem Organ oder Organsystem, auf das sie einwirken, auf zweiter und dritter Ebene nach ihren therapeutischen Eigenschaften und auf vierter und fünfter Ebene nach ihren chemischen Eigenschaften gruppiert. [82]

Alle Diagnosen waren anhand des ICD-10-GM-Schlüssels codiert. Die Klassifikation zur Verschlüsselung von Diagnosen in der ambulanten und stationären Versorgung in Deutschland wird anhand der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und

verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) vom DIMDI auf der Internetseite veröffentlicht. Die ICD-10-GM ist eine Adaption der ICD-10-WHO, der vom DIMDI ins Deutsche übertragenen "International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems" der Weltgesundheitsorganisation WHO (die Ziffer 10 bezeichnet die 10. Revision der Klassifikation, GM bedeutet "German Modification"). [83] Dieses System bildet neben der Standardisierung von Diagnosen die Basis für das pauschalierende Vergütungssystem G-DRG (German-Diagnosis Related Groups). [83]

3.5 Datenauswertung und Statistik

Alle mit den beschriebenen Erhebungsinstrumenten erhobenen Daten wurden nach Rekrutierungsende anonymisiert in Microsoft® Office Access 2013 und Microsoft® Office Excel 2013 sowie IBM SPSS Statistics der Firma SPSS und MatLab 2014a der Firma The MathWorks eingegeben und automatisiert ausgewertet. Für die den Tabellen und Diagrammen zugrundeliegenden Auswertungen wurde statistische Beratungshilfe in Anspruch genommen. Die Auswerteskripte zur Automatisierung der Datenauswertung wurden so unter Anleitung der Autorin dieser Arbeit erstellt und ausgeführt.

Graphiken wurden sowohl mit Microsoft® Office Excel 2013 als auch mit Microsoft® Office PowerPoint 2013 erstellt. Tabellen und Abbildungen wurden mit Microsoft® Office Word 2013, Microsoft® Office Excel 2013, Microsoft® Office Power Point 2013 erstellt.

Den Ablauf der Datenauswertung stellt Abbildung 17 dar. Es wird aufgezeigt, wie nach der Datenerfassung in drei Schritten die relevanten Interaktionen und Kontraindikationen ermittelt wurden. Zur Analyse möglicher Interaktionen der Parkinson-Medikation wurden die Wirkstoffe, welche gegen die Parkinsonsymptome eingesetzt wurden, mit den in der Datenbank aufgeführten Wirkstoffen aus der Komedikation abgeglichen. Hierbei ist anzumerken, dass es sich um pharmakologische Interaktionen handelt, deren tatsächliche klinische Relevanz in der Studie nicht untersucht wurde.

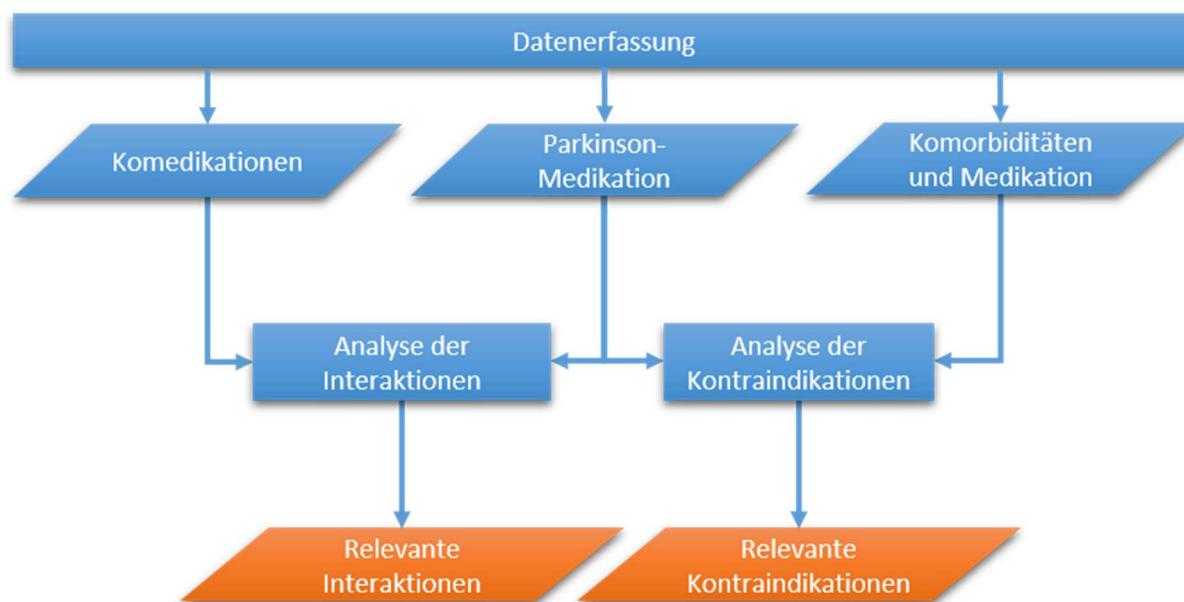


Abbildung 17: Ablaufdiagramm der Datenprüfung

Ebenso wurde mit der Analyse der Kontraindikationen, welche entweder durch die Kombination von einer bestehenden Komorbidität mit der Parkinson-Medikation oder durch die Kombination von einer Komedikation mit der Parkinson-Medikation entstehen konnten, verfahren.

Zur Darstellung der Häufigkeiten von Interaktionen und Kontraindikationen wurden zwei Kennzahlen für jede Interaktion und für jede Kontraindikation ermittelt.

$$r_{i,k}^{PWS} = \frac{n_{i,k}}{N_{i,k}^{PWS}}$$

$r_{i,k}^{PWS}$ stellt dabei die relative Häufigkeit einer Interaktion oder Kontraindikation $n_{i,k}$ bezogen auf die Gesamtheit der Interaktionen oder Kontraindikationen $N_{i,k}^{PWS}$ des jeweiligen Parkinson-Wirkstoffs PWS dar. Hieraus wird die Relevanz der jeweiligen Interaktion oder Kontraindikation innerhalb aller möglichen Interaktionen oder Kontraindikationen des jeweiligen Parkinson-Wirkstoffs ersichtlich und dient somit der relativen Gewichtung der Interaktionen und Kontraindikationen untereinander.

$$r_p^{PWS} = \frac{n_{i,k}}{P^{PWS}}$$

r_p^{PWS} stellt dabei die relative Häufigkeit einer Interaktion oder Kontraindikation $n_{i,k}$ bezogen auf die Gesamtheit der Patienten P^{PWS} , die den jeweiligen Parkinson-Wirkstoff PWS erhalten haben, dar. Hieraus wird die Relevanz der jeweiligen Interaktion oder Kontraindikation

bezogen auf die Anzahl der Patienten ersichtlich und dient somit der Darstellung der Auftretenshäufigkeit insgesamt.

Um bei Handlungsempfehlungen in Kapitel 5.2.2 die in der Studie relevantesten Interaktionen hervorzuheben, werden alle Interaktionen mit folgendem Symbol versehen, welche in den Daten aus Kapitel 4.3.1 deutlich stark repräsentiert wurden:



Dabei wurde bewertet, wie viele Patienten den betroffenen Parkinson-Wirkstoff bei Aufnahme oder Entlassung erhalten haben. Hier wurde eine Grenze von 5% (7 Patienten) definiert. Anschließend wurde bewertet, wie stark die jeweilige Interaktion vertreten ist. Hier wurde die Grenze auf 10% festgelegt. Alle so markierten Handlungsempfehlungen sind nach den Ergebnissen dieser Studie besonders relevant und sollten zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei der pharmazeutischen Behandlung des Morbus Parkinson berücksichtigt werden.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

An 26 Präsenztagen innerhalb eines Zeitraumes von Juni 2014 bis August 2015 (14 Monate) wurden 200 Patienten von der aufklärenden Apothekerin stichprobenartig zur Teilnahme an der Studie angefragt. 54 Patienten lehnten eine Teilnahme ab, folglich wurden die Patientenbögen von 146 Patienten ausgewertet, von denen 19 Patienten wieder ausgeschlossen werden mussten, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Ein Ausschluss war dabei aus den in Kapitel 3.2.2 genannten Gründen möglich. Bei 11 Patienten hat sich die Diagnose des IPS am Ende des Klinikaufenthaltes nicht bestätigt, sieben Patienten schieden aus, weil ihnen entweder eine weitere Komorbidität fehlte, welche eine pharmakologische Therapie einfordert oder weil sie weniger als fünf Medikamente in der Entlassmedikation hatten. Bei einem der ausgeschiedenen Patienten fehlten essentielle Daten. Bei den aus der Studie ausgeschlossenen Patienten wurde keine erweiterte Datenerfassung vorgenommen.

So konnten letztendlich 127 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, wovon 54,3% (n=69 Patienten) männlich und 45,7% (n= 58 Patienten) weiblich waren. 40,2% (n=51 Patienten) der Patienten waren ledig (nicht verheiratet, geschieden oder verwitwet), 59,8% (n=76 Patienten) der Patienten waren verheiratet.

In dieser Studienpopulation betrug das Durchschnittsalter 70,2 Jahre (+/- 9,7 Jahre). Die durchschnittliche Krankheitsdauer nach Erstdiagnose betrug 10,1 Jahre (+/- 5,8 Jahre). Mit durchschnittlich 60,3 Jahren (+/- 10,6 Jahre) erhielten die Patienten die Diagnose des IPS.

19,7% (n=25 Patienten) der Patienten befanden sich im Erkrankungsstadium V nach Hoehn & Yahr, 36,2% (n=46 Patienten) wurden als Stadium IV klassifiziert, 33,9% (n=43 Patienten) befanden sich in Stadium III und 10,3% (n=13 Patienten) in Stadium II oder 2,5 der Erkrankung [84, 85]. Im Median befand sich die Studienpopulation in Stadium IV der Erkrankung nach der Einteilung der Hoehn & Yahr- Beurteilungsskala. [84] Der Hoehn & Yahr-Status wurde im On-Zustand ermittelt.

Mit einer großen Mehrheit von 99,2% (n=126 Patienten) befanden sich die meisten Patienten zur Therapieoptimierung in der Klinik, was dem großen Anteil der Patienten in einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium geschuldet ist. Nur 0,8% der Patienten (n=1 Patient) befanden sich zur medikamentösen Ersteinstellung in der Klinik.

		Absolut	Prozent	
N		127	100	
Geschlecht	Männlich	69	54,3	
	Weiblich	58	45,7	
Familienstand	Ledig	51	40,2	
	Verheiratet	76	59,8	
Aufenthaltsgrund	Erstmedikation	1	0,8	
	Therapieoptimierung	126	99,2	
Schweregrad des IPS nach Hoehn & Yahr (im On-Zustand ermittelt)	I	0	0	
	II	11	8,7	
	II.5	2	1,6	
	III	43	33,9	
	IV	46	36,2	
	V	25	19,7	
	Median	Mittelwert	Range	Standard-abweichung
Alter	72,0	70,2	41,1-89,5	9,7
Krankheitsdauer	9,0	10,1	0,5-30,0	5,8
Alter zum Zeitpunkt der Diagnose	62,5	60,3	31,7-81,5	10,6
Schweregrad des IPS nach Hoehn & Yahr gesamt	IV	-	II-V	0,9

Tabelle 8: Charakteristika der Studienpopulation Teil I

4.2 Studienergebnisse des CRF Teil I

4.2.1 Verordnungshäufigkeit von Wirkstoffen in der Parkinson-Medikation

Abbildung 18 zeigt die Anzahl der verschriebenen Parkinson Wirkstoffe in absoluten Zahlen getrennt nach Aufnahme- und Entlassmedikation.

Dieser Abbildung ist zu entnehmen, dass Levodopa der mit Abstand am häufigsten verordnete Wirkstoff in der Parkinson Medikation ist. In der Aufnahmemedikation haben 119 Patienten Levodopa erhalten, in der Entlassmedikation 126 von insgesamt 127 in die Studie eingeschlossenen Patienten. Gefolgt wird dies von dem COMT-Hemmer Entacapon mit 46 Verschreibungen in der Aufnahme- und 42 Verschreibungen in der Entlassmedikation und dem Non-Ergot Dopamin-Agonisten Pramipexol, welcher 44 bzw. 24 Mal verschrieben wurde. Somit gehören Levodopa, Entacapon und Pramipexol zu den in der Studie insgesamt am häufigsten verordneten Parkinson-Wirkstoffen.

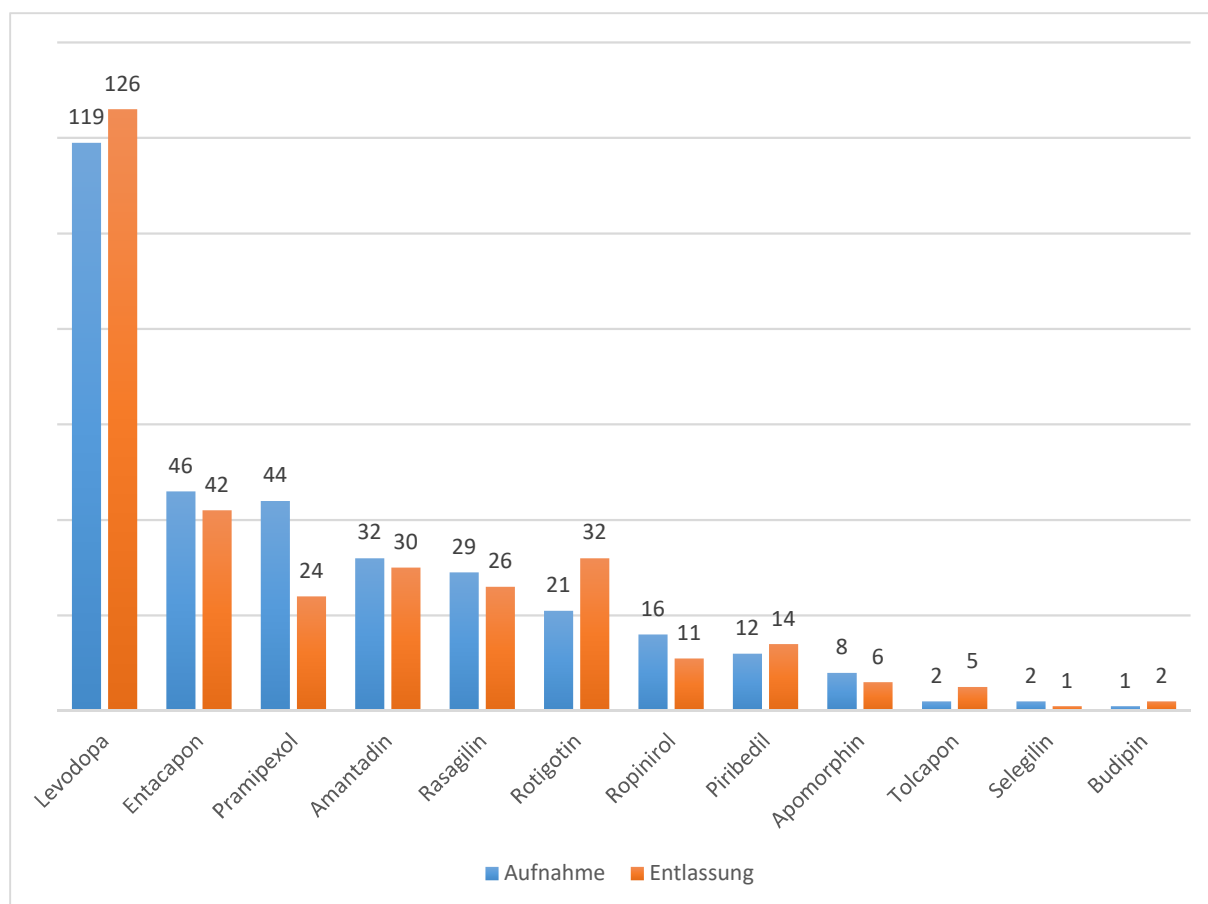


Abbildung 18: Anzahl der verschriebenen Parkinson-Wirkstoffe bei Aufnahme und Entlassung

Abbildung 19 gibt die Verordnungshäufigkeit der bei Aufnahme und Entlassung verschriebenen Parkinson Wirkstoffe in Prozent, bezogen auf die Anzahl der Patienten, an.

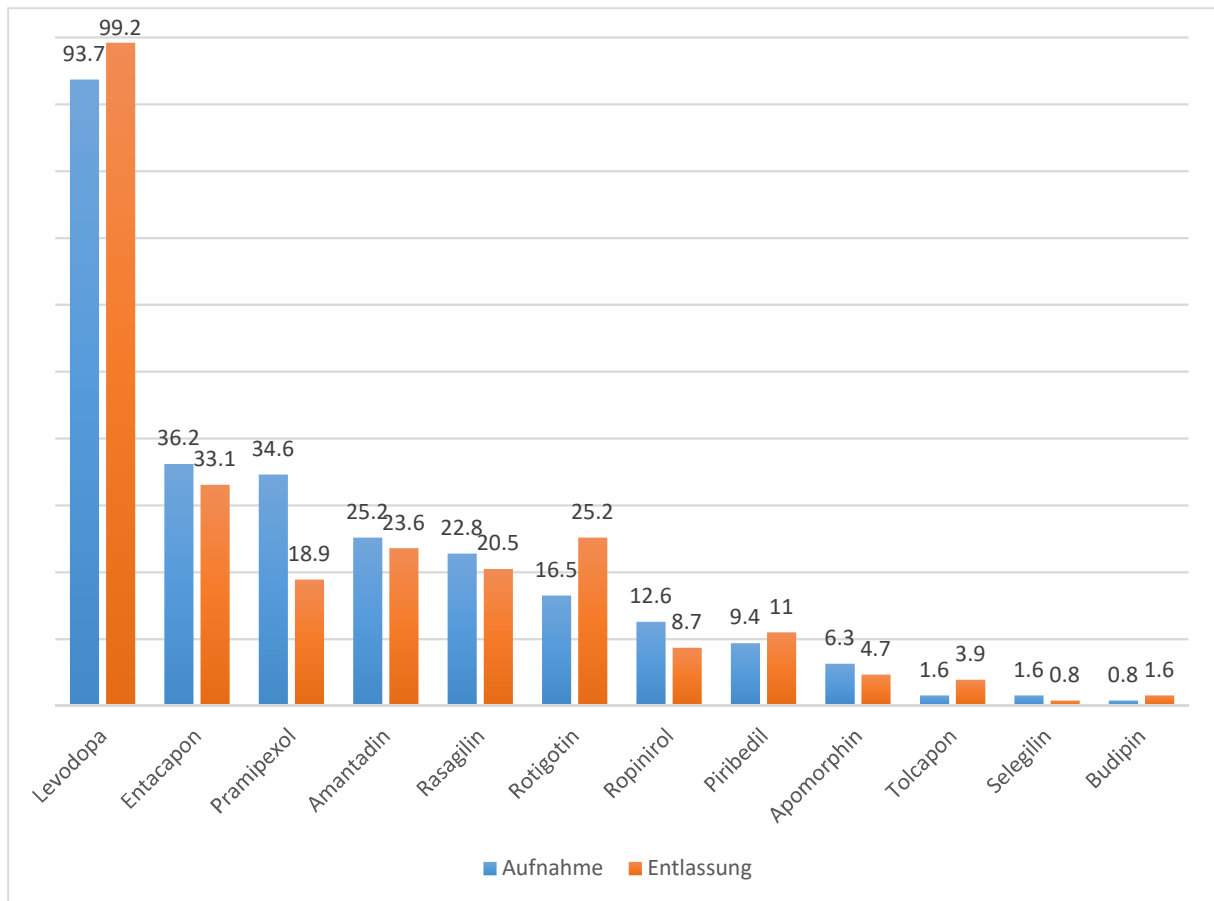


Abbildung 19: Häufigkeit der verschriebenen Parkinson-Wirkstoffe bei Aufnahme und Entlassung in Prozent

Abbildung 20 und Abbildung 21 stellen den Anteil der verschiedenen Parkinson-Wirkstoffgruppen der durchgeführten Studie an der Gesamtheit der Parkinson Medikation bei Aufnahme und Entlassung in Prozent dar, was den relativen Häufigkeiten entspricht. Die Darstellung der relativen Gewichtung der in der Studie aufgenommenen Parkinson-Wirkstoffgruppen ist insofern relevant, dass die Signifikanz der aus der Studie ermittelten Daten sofort ersichtlich ist.

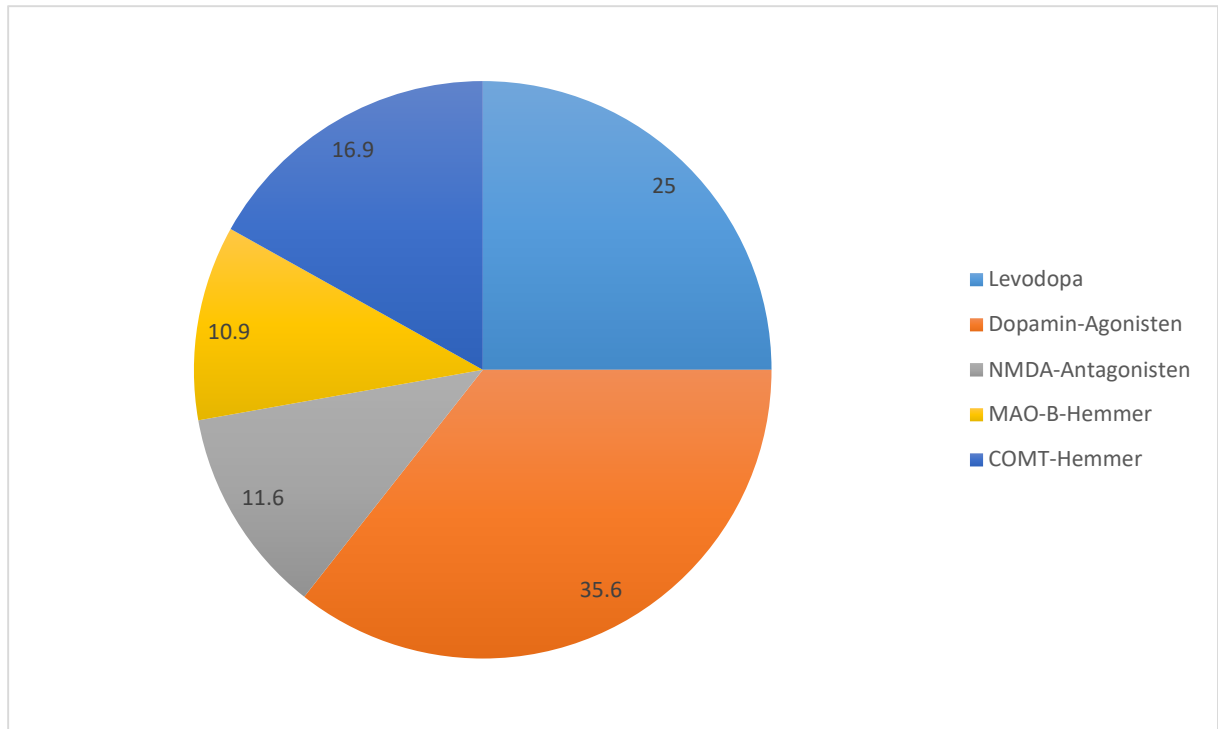


Abbildung 20: Relative Häufigkeit der in der Studie erfassten Parkinson-Wirkstoffgruppen in der Aufnahmemedikation

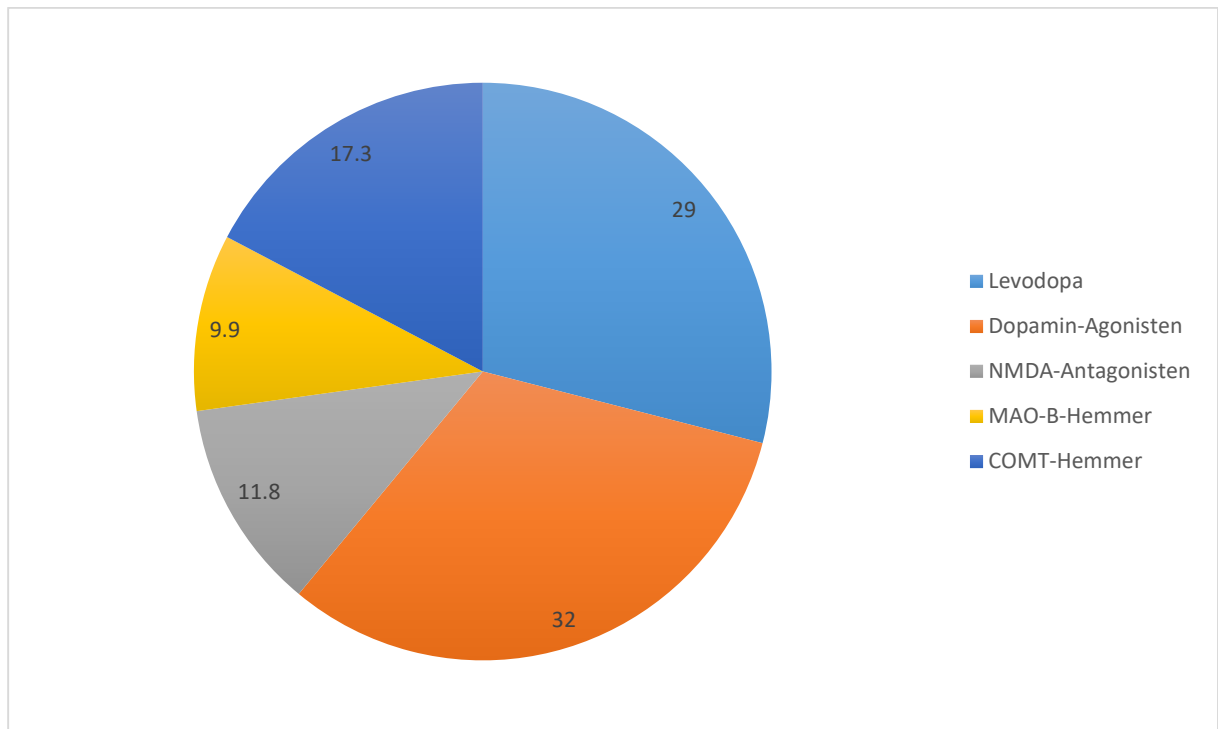


Abbildung 21: Relative Häufigkeit der in der Studie erfassten Parkinson-Wirkstoffgruppen in der Entlassmedikation

Zu beachten ist, dass die beiden COMT-Hemmer Entacapon und Tolcapon nur in Kombination mit Levodopa und einem Decarboxylasehemmer zugelassen sind. Dies liegt

darin begründet, dass Entacapon und Tolcapon die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) hemmen, ein Enzym, welches Levodopa zum unwirksamen Metaboliten 3-O-Methyldopa abbaut. Durch die Hemmung der COMT kann die Wirkdauer von Levodopa um 30 bis 50 % verlängert werden, indem peripher (Entacapon) oder peripher und zentral (Tolcapon) der Abbau zum unwirksamen Metaboliten gehemmt wird. [86] Diese Tatsache bedingt, dass ein Teil der im Diagramm dargestellten Levodopa-Verordnungen in Kombination mit Entacapon oder Tolcapon verschrieben wurden. Aus diesem Grund wurde in Abbildung 20 und Abbildung 21 eine Unterteilung in Levodopa exklusiv (ohne COMT) und Levodopa in Kombination mit COMT vorgenommen.

4.2.2 Komedikation nach ATC Klassifikationssystem

Die in der Komedikation verordneten Medikamente wurden nach ihren ATC Codes geclustert und entsprechend dem ATC Klassifikationssystem gegliedert. Alle in der Komedikation verschriebenen Wirkstoffe sind in Anhang H (Verschriebene Wirkstoffe in der Komedikation nach ATC-Klassifizierung) nach ATC-Klassifizierung aufgeführt. Wie Abbildung 22 zu entnehmen ist, stechen hier deutlich drei Gruppen hervor. Die meist verordneten Wirkstoffe in der Komedikation sind mit 194 Verschreibungen in der Aufnahme- und 192 Verschreibungen in der Entlassmedikation auf erster Ebene der ATC-Klassifizierung dem kardiovaskulären System zuzuordnen. Dicht dahinter liegt die Gruppe der Wirkstoffe, die auf das Nervensystem wirken. Parkinson Wirkstoffe wurden hier ausgeschlossen, um die Werte aus der Komedikation nicht zu verfälschen. Da Parkinson mit vielen Begleitorscheinungen im Bereich des ZNS einhergeht, sind die Verordnungszahlen erwartungsgemäß recht hoch. Dass die Anzahl der Verschreibungen von ZNS-wirksamen Arzneistoffen von 160 in der Aufnahme- auf 216 in der Entlassmedikation gestiegen ist, kann möglicherweise dadurch erklärt werden, dass die Begleitorscheinungen sowie psychiatrischen oder neurologischen Komorbiditäten erst während der stationären Behandlung in der Klinik richtig erkannt und entsprechend pharmazeutisch therapiert wurden. Im Bereich des alimentären Systems und des Stoffwechsels fand aus vermutlich identischen Gründen ein Anstieg von 134 auf 169 Verschreibungen zwischen Aufnahme- und Entlassmedikation statt.

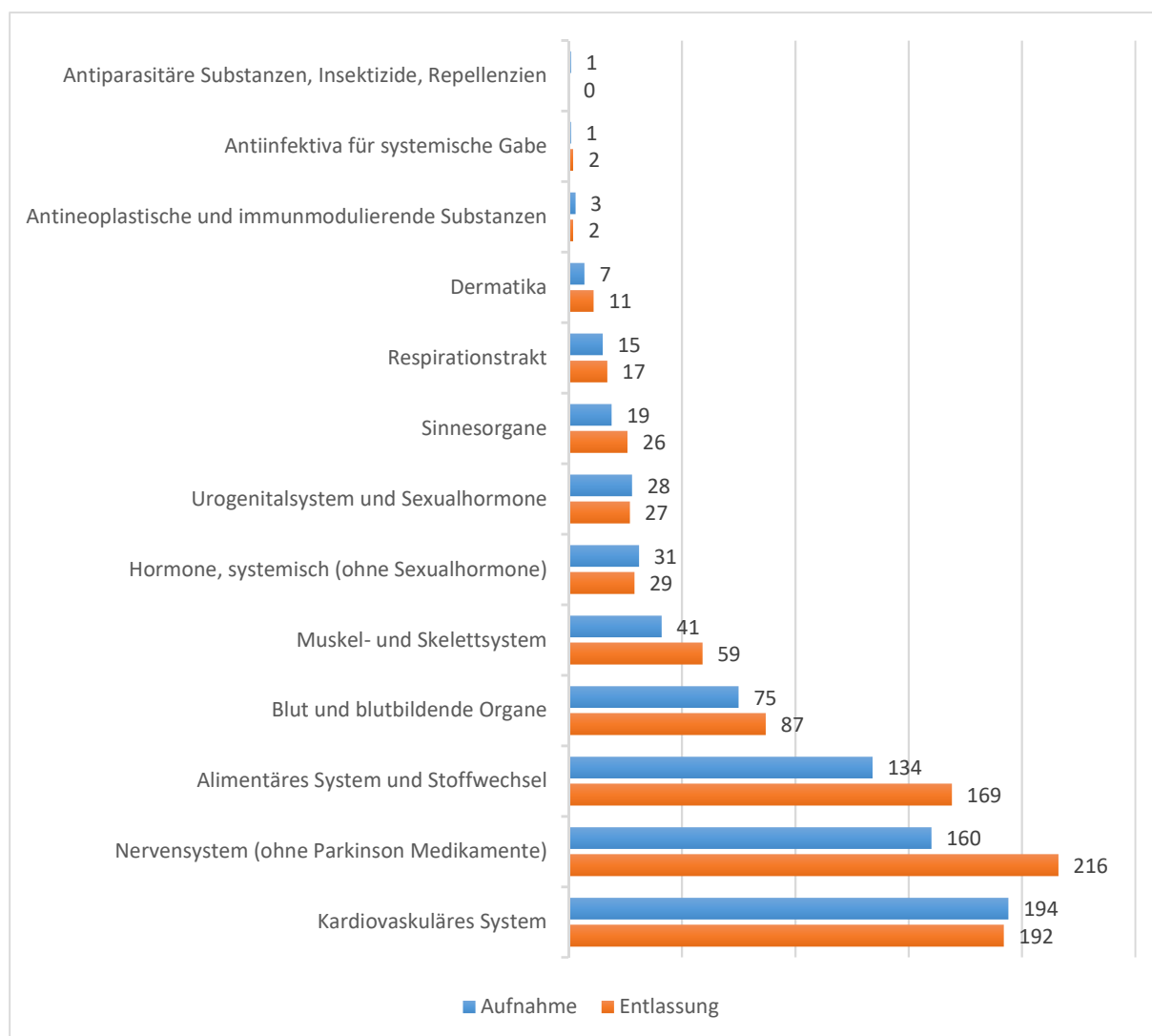


Abbildung 22: Anzahl der verschriebenen Medikamente in der Komedikation nach ATC Klassifizierung bei Aufnahme und Entlassung

Abbildung 23 zeigt die Häufigkeit der in Abbildung 22 dargestellten Verschreibungen im Patientenkollektiv bei Aufnahme und Entlassung in Prozent, bezogen auf alle 127 Patienten. Auffallend ist, dass die Gruppe der Medikamente mit Wirkung auf das kardiovaskuläre System mit 194 bzw. 192 Verschreibungen auf 65,4% bzw. 67,7% der Patienten entfällt. Dies zeigt, dass bei dieser Patientengruppe eine hohe Dichte an Verschreibungen im Bereich des kardiovaskulären Bereichs vorliegt, was ein Risikopotential für Interaktionen und Kontraindikationen bedeutet. Ähnlich verhält es sich bei der Gruppe der auf das Nervensystem wirkenden Medikamente und bei der Gruppe der auf das alimentäre System und den Stoffwechsel wirkenden Medikamente. 160 bzw. 216 Verschreibungen im Bereich des Nervensystems entfallen auf 63% bzw. 78% der Patienten und 134 bzw. 169 Verschreibungen im Bereich des alimentären Systems und des Stoffwechsel entfallen auf 64,6% bzw. 70,9% der Patienten.

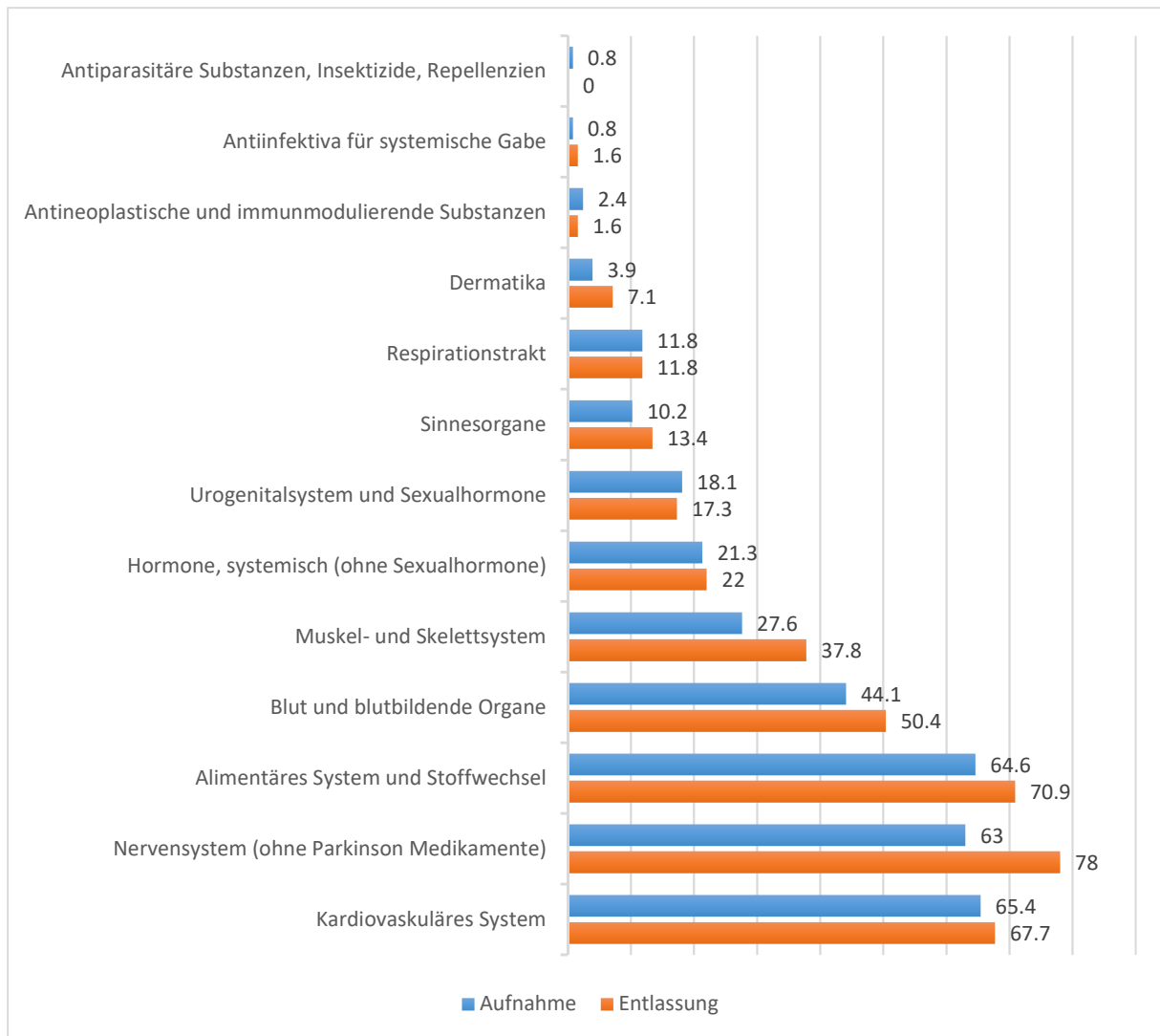


Abbildung 23: Anteil [%] der N=127 Patienten, die mit den verschiedenen Medikamentengruppen nach ATC-Klassifizierung in der Komedikation bei Aufnahme und Entlassung behandelt wurden

Die große Gruppe der auf das kardiovaskuläre System wirkenden Arzneistoffe gliedert sich laut ATC-Klassifizierung in acht weitere Untergruppen auf zweiter Ebene auf. Wie in Abbildung 24 ersichtlich, machen den größten Anteil Mittel mit Wirkungen auf das Renin-Angiotensin-System (52 bzw. 51 Verschreibungen bei der Aufnahme bzw. Entlassung), Diuretika (48 bzw. 45 Verschreibungen) und Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten (38 bzw. 36 Verschreibungen) aus.

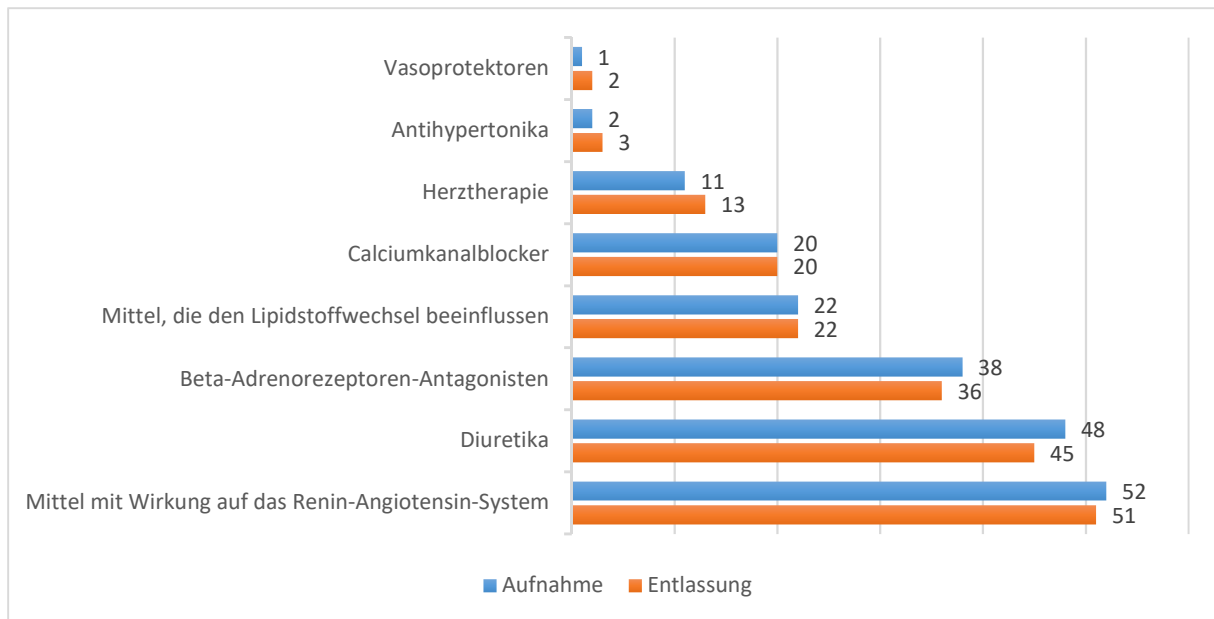


Abbildung 24: Anzahl der auf das kardiovaskuläre System wirkenden Medikamente in der Komedikation nach ATC Klassifizierung bei Aufnahme und Entlassung

Abbildung 25 zeigt die Häufigkeit der in Abbildung 24 dargestellten Verschreibungen im Patientenkollektiv bei Aufnahme und Entlassung in Prozent, bezogen auf alle 127 Patienten. Auch hier spiegeln sich ähnliche Trends wieder. So entfallen 52 bzw. 51 Verschreibungen der Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System auf 40,9% bzw. 39,4% der Patienten und 48 bzw. 45 Verschreibungen der Diuretika entfallen auf 30,7% bzw. 31,5% der Patienten.

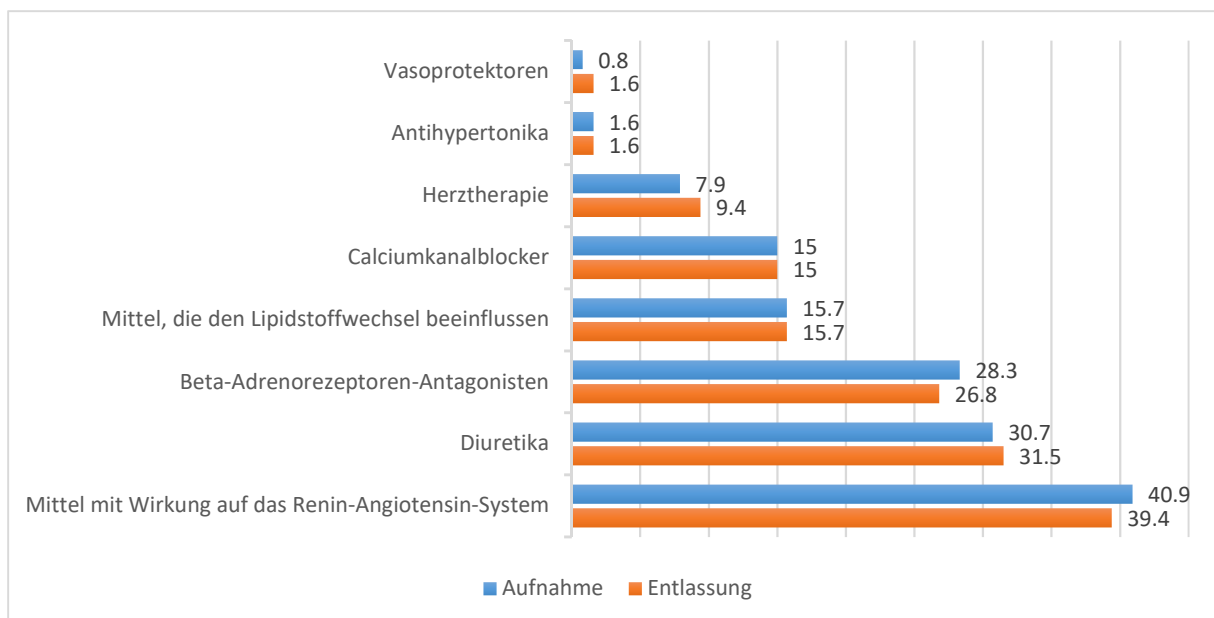


Abbildung 25: Anteil [%] der N=127 Patienten, die mit den Medikamentengruppen des kardiovaskulären Systems nach ATC-Klassifizierung in der Komedikation bei Aufnahme und Entlassung behandelt wurden

Die zweitgrößte Gruppe, die auf das Nervensystem wirkenden Arzneistoffe, wird nach ATC Klassifizierungssystem auf zweiter Ebene in sechs weitere Untergruppen gegliedert. Dies ist in Abbildung 26 dargestellt. Psychoanaleptika, zu denen Antidepressiva, Psychostimulantien sowie die Gruppe der Psycholeptika und Psychoanaleptika in Kombination gehören, machen hier neben den Psycholeptika den größten Anteil aus. Zu den Psycholeptika zählt man Antipsychotika, Hypnotika und Sedativa sowie Anxiolytika. Psychoanaleptika wurden in der Aufnahmemedikation 54 Mal und in der Entlassmedikation 51 Mal verschrieben. Bei den Psycholeptika fand ein deutlicher Anstieg von 46 auf 79 Verschreibungen von Aufnahme- zu Entlassmedikation statt. Analgetika wurden in der Aufnahme 38 Mal und in der Entlassung 45 Mal verordnet.

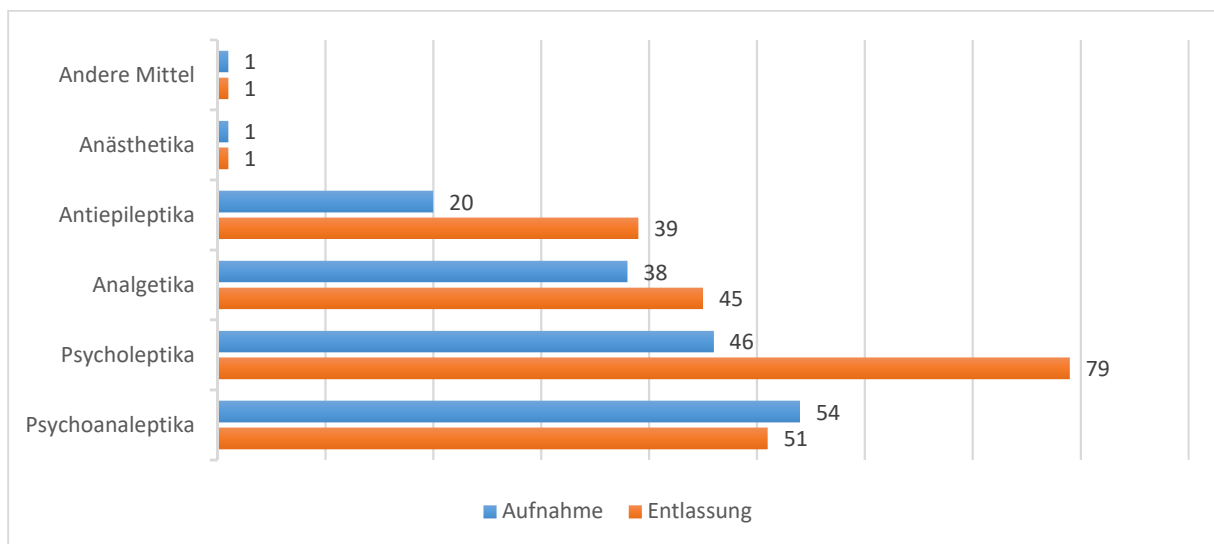


Abbildung 26: Anzahl der auf das Nervensystem wirkenden Medikamente in der Komedikation nach ATC Klassifizierung bei Aufnahme und Entlassung

Abbildung 27 zeigt die Häufigkeit der in Abbildung 26 dargestellten Verschreibungen im Patientenkollektiv bei Aufnahme und Entlassung in Prozent, bezogen auf alle 127 Patienten. Im Bereich der Psychoanaleptika entfallen 54 bzw. 51 Verschreibungen auf 33,1% bzw. 33,9% der Patienten. Besonders auffallend ist, dass der deutliche Anstieg an Verschreibungen im Bereich der Psycholeptika in der Entlassmedikation (46 bzw. 79 Verschreibungen) auch auf ein deutlich größeres Patientenkollektiv entfällt, da in der Entlassmedikation 44,1% der Patienten Psycholeptika erhalten haben- gegenüber 27,6% der Patienten in der Aufnahmemedikation.

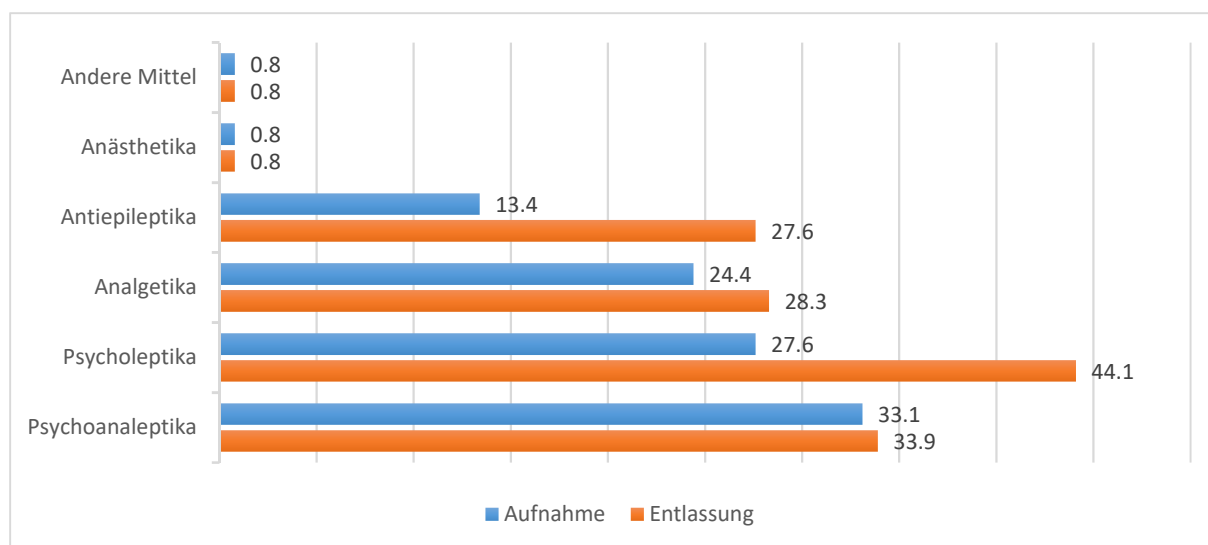


Abbildung 27: Anteil [%] der N=127 Patienten, die mit den Medikamentengruppen des Nervensystems nach ATC-Klassifizierung in der Komedikation bei Aufnahme und Entlassung behandelt wurden

Wie Abbildung 28 und Abbildung 30 zu entnehmen ist, machen unter den Psychoanaleptika Antidepressiva (41 bzw. 31 Verschreibungen) und unter den Psycholeptika Antipsychotika (21 bzw. 49 Verschreibungen) den mit Abstand größten Teil aus.

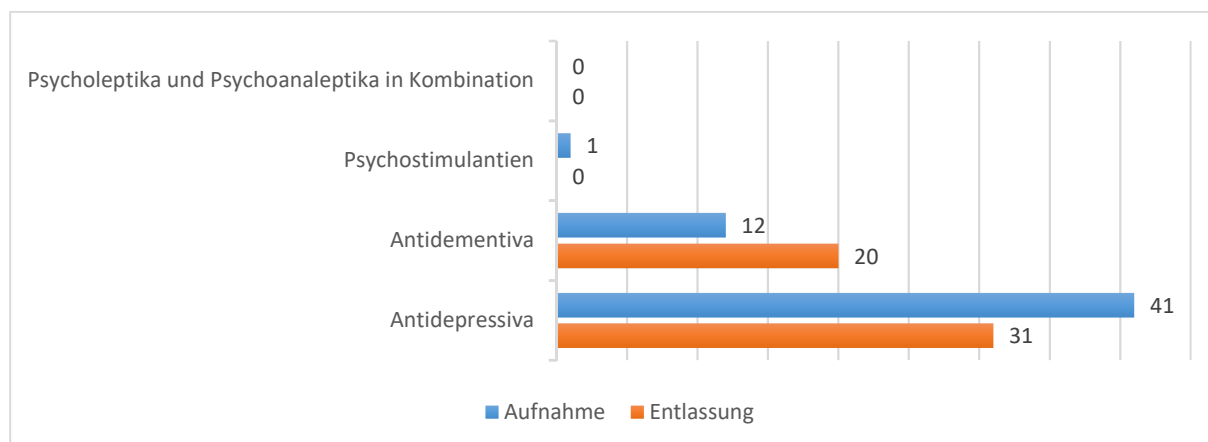


Abbildung 28: Anzahl der verschiedenen Psychoanaleptika nach ATC Klassifizierung in der Komedikation bei Aufnahme und Entlassung

Abbildung 29 zeigt die Häufigkeit der in Abbildung 28 dargestellten Verschreibungen von Psychoanaleptika im Patientenkollektiv bei Aufnahme und Entlassung in Prozent, bezogen auf alle 127 Patienten. Es ist deutlich zu sehen, dass sich die Trends der Anzahl der verschriebenen Psychoanaleptika in der Aufnahme- und Entlassmedikation auch in den Häufigkeiten des Patientenkollektivs widerspiegeln, welches diese Medikamente erhalten hat. So entfallen im Bereich der Antidepressiva 41 bzw. 31 Verschreibungen auf 27,6% bzw.

21,3% der Patienten, die Antidepressiva enthalten haben. Im Bereich der Antidementiva entfallen 12 bzw. 20 Verschreibungen auf 8,7% bzw. 15,7% der Patienten.

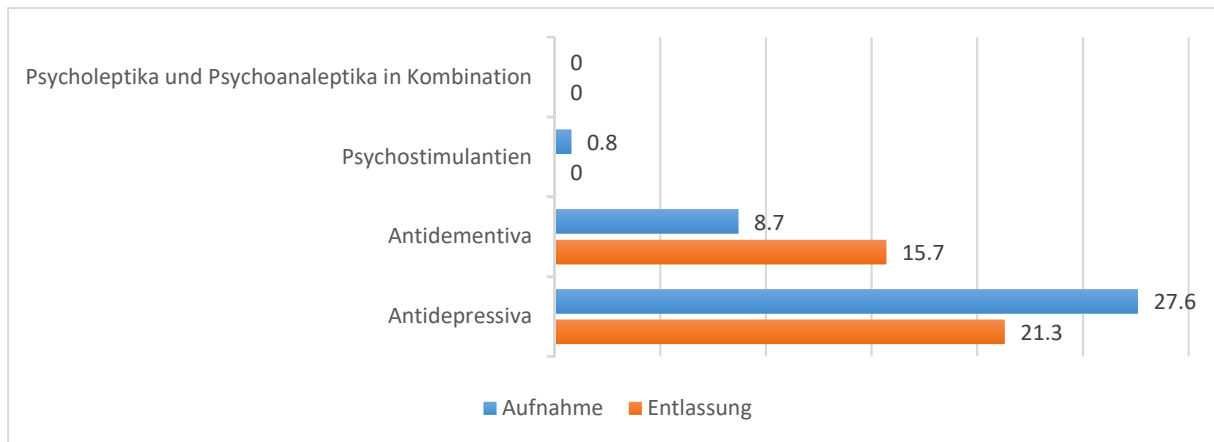


Abbildung 29: Anteil [%] der N=127 Patienten, die mit den Medikamentengruppen der Psychoanaleptika nach ATC-Klassifizierung in der Komedikation bei Aufnahme und Entlassung behandelt wurden

Abbildung 31 zeigt die Häufigkeit der in Abbildung 30 dargestellten Verschreibungen von Psycholeptika im Patientenkollektiv bei Aufnahme und Entlassung in Prozent, bezogen auf alle 127 Patienten. Es ist ersichtlich, dass auch hier eine gestiegene Anzahl an Verschreibungen auf ein größeres Patientenkollektiv entfällt. Besonders deutlich wird dies bei den Antipsychotika, welche in der Aufnahme 21 Mal und in der Entlassung 49 Mal verschrieben wurden. So haben in der Aufnahmemedikation 15% der Patienten Antipsychotika enthalten und in der Entlassmedikation 31,5%.

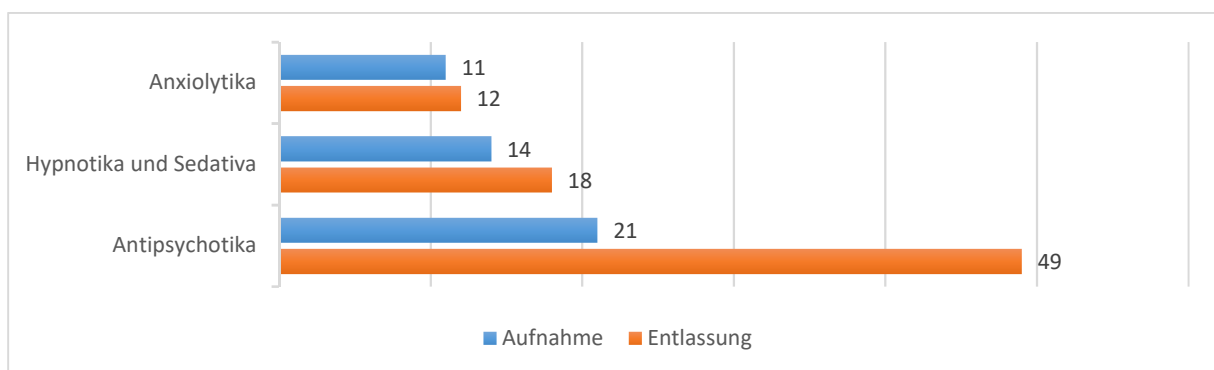


Abbildung 30: Anzahl der verschiedenen Psycholeptika nach ATC Klassifizierung in der Komedikation bei Aufnahme und Entlassung

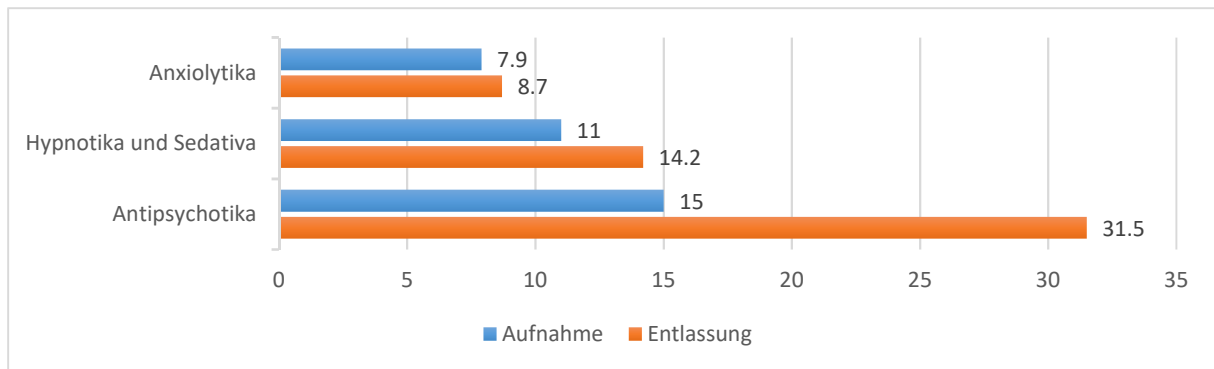


Abbildung 31: Anteil [%] der N=127 Patienten, die mit den Medikamentengruppen der Psycholeptika nach ATC-Klassifizierung in der Komedikation bei Aufnahme und Entlassung behandelt wurden

Somit lässt sich feststellen, dass Analgetika, Antipsychotika und Antidepressiva die drei in der ATC Klassifikationsgruppe des Nervensystems am häufigsten verordneten Arzneistoffklassen in der Komedikation sind.

Laut Fachinformation kommt es bei allen in der Pharmakotherapie des Morbus Parkinson eingesetzten Wirkstoffen zu Interaktionen mit weiteren ZNS-aktiven Substanzen in Form von additiven Effekten, Wirkungsabschwächung oder Verstärkung von Nebenwirkungen.

Da Morbus Parkinson mit vielfältigen Begleitscheinungen einhergeht und die oftmals sehr betagten Patienten zusätzlich zu psychotischen Erkrankungen als Komorbidität auch mit Psychosen als Nebenwirkung der Parkinson Medikation zu kämpfen haben, kann es -wie die Studienergebnisse gezeigt haben- zu einer ausgeprägten Komedikation im Bereich der ZNS-aktiven Substanzen kommen. Dies stellt ein großes Risikopotential für Interaktionen dar.

Arzneistoffe, die auf das alimentäre System und den Stoffwechsel wirken, sind die drittgrößte der in der Komedikation vertretenen Gruppen. Diese Gruppe gliedert sich, wie Abbildung 32 zu entnehmen ist, auf zweiter Ebene der ATC-Klassifikation in sieben weitere Untergruppen auf. Mittel bei säurebedingten Erkrankungen wurden mit 45 bzw. 47 Verordnungen in Aufnahme- und Entlassmedikation am häufigsten verordnet. Daneben finden sich bei Laxantien mit 31 bzw. 48 Verschreibungen höhere Verordnungszahlen.

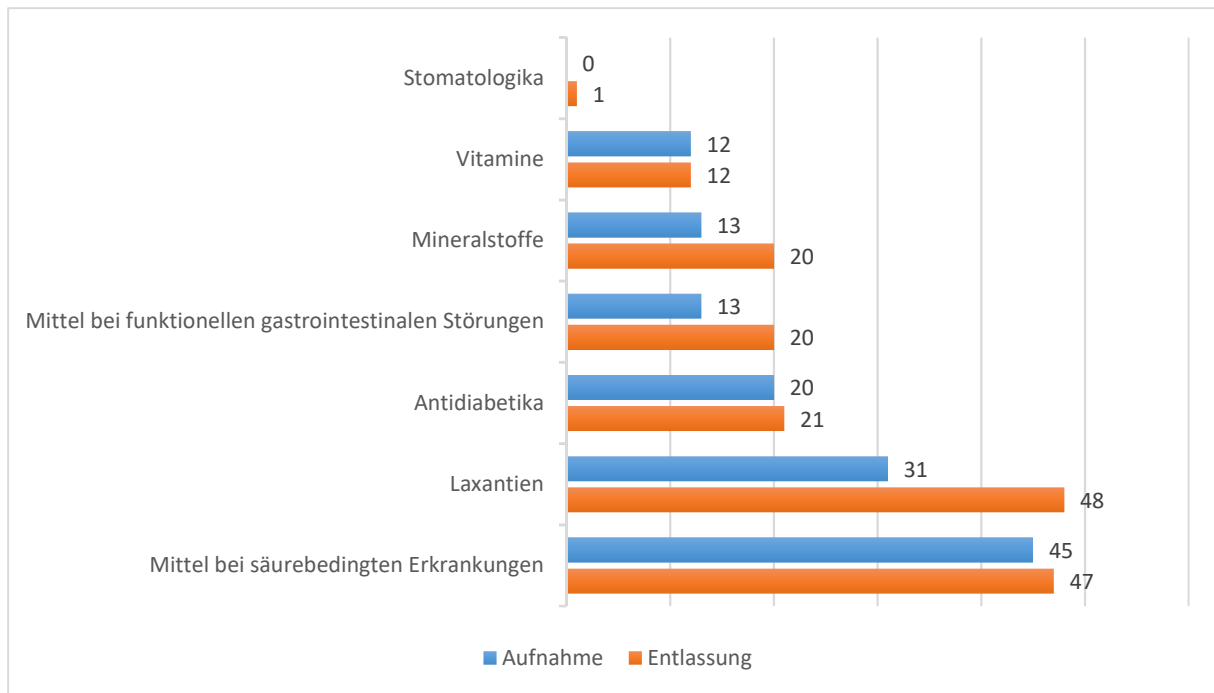


Abbildung 32: Anzahl der auf das alimentäre System und den Stoffwechsel wirkenden Medikamente in der Komedikation nach ATC Klassifizierung bei Aufnahme und Entlassung

Abbildung 33 zeigt die Häufigkeit der in Abbildung 32 dargestellten Verschreibungen im Patientenkollektiv bei Aufnahme und Entlassung in Prozent, bezogen auf alle 127 Patienten. Auch hier lassen sich die beschriebenen Trends in ähnlicher Weise wiederfinden. Mittel bei säurebedingten Erkrankungen wurden in der Entlassmedikation geringfügig öfter verschrieben (45 bzw. 47 Verschreibungen). Das Patientenkollektiv, auf das diese Verschreibungen entfällt, ist ebenso leicht angestiegen von 34,6% auf 35,4%.

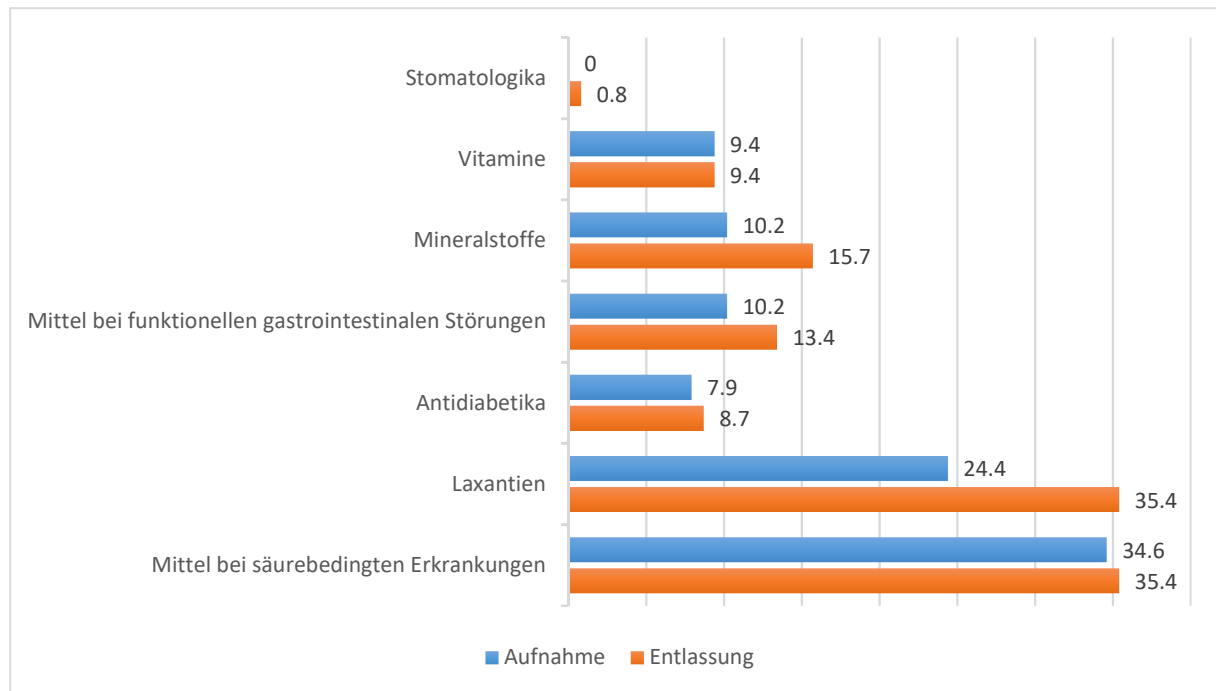


Abbildung 33: Anteil [%] der N=127 Patienten, die mit den Medikamentengruppen des alimentären Systems und des Stoffwechsels nach ATC-Klassifizierung in der Komedikation bei Aufnahme und Entlassung behandelt wurden

Insgesamt ergab sich aus Parkinson- und Komedikation eine durchschnittliche Anzahl an Medikamenten pro Patient von 8,2 in der Aufnahmemedikation und 9,1 in der Entlassmedikation.

4.2.3 Behandlungsprobleme und Komorbiditäten

Wie Abbildung 34 zu entnehmen ist, gehören paroxysmale On-Off Fluktuationen mit 56,7% aller in die Studie eingeschlossenen Patienten zu dem häufigsten Behandlungsproblem in der Therapie des Morbus Parkinson. Dies ist vor dem Hintergrund der im Laufe der Parkinsonerkrankung nachlassenden Speicherfähigkeit der dopaminergen Neuronen für Dopamin ein zu erwartender Prozentsatz, zumal 99,2% der Patienten die Klinik zur Therapieoptimierung aufgesucht haben. Direkt darauf folgen mit 55,1% Störungen der Blasenfunktion und eine Einschränkung der Nierenfunktion (52,8%) sowie dementielle Entwicklung (51,2%).

Eine Einschränkung der Nierenfunktion wurde über die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im Laborbefund ermittelt. Laut der Leitlinien der Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)-Organisation wird eine errechnete oder gemessene glomeruläre Filtrationsrate < 60

mL/min/1,73 m² als eine altersunabhängige Einschränkung der Nierenfunktion definiert. [87, 88] Die weiteren aufgetretenen Behandlungsprobleme wurden dem Patientenbefund und Anamneseberichten entnommen und im Ankreuzteil des CRF Teil I vermerkt.

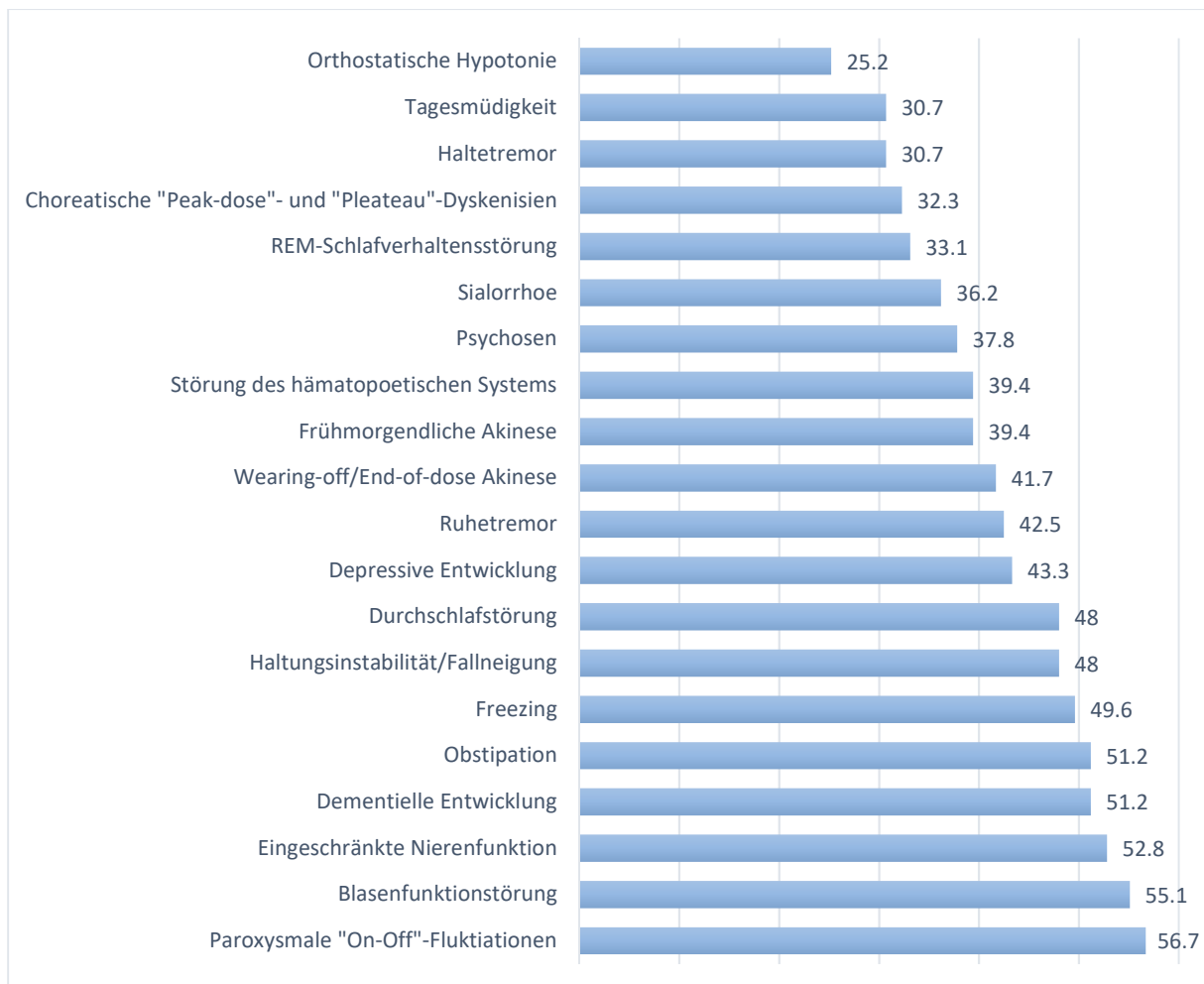


Abbildung 34: Die 20 häufigsten Behandlungsprobleme in der Studienpopulation nach Fragekatalog des CRF Teil I in Prozent, bezogen auf alle 127 Patienten

Unter den Komorbiditäten finden sich insbesondere andere psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns (76,4%) sowie sonstige extrapyramidale Krankheiten und Bewegungsstörungen (50,4%) und essentielle (primäre) Hypertonie (49,6%). Dies entspricht den mit Parkinson einhergehenden und in dieser Altersgruppe zu erwartenden Erkrankungen.

Dass ZNS-aktive Medikamente -wie in Kapitel 4.2.2 dargestellt- einen großen Anteil in der Komedikation ausmachen, ist auch darauf zurückzuführen, dass andere psychische Störungen mit 76,4% betroffenen Patienten sehr häufig anzutreffenden sind.

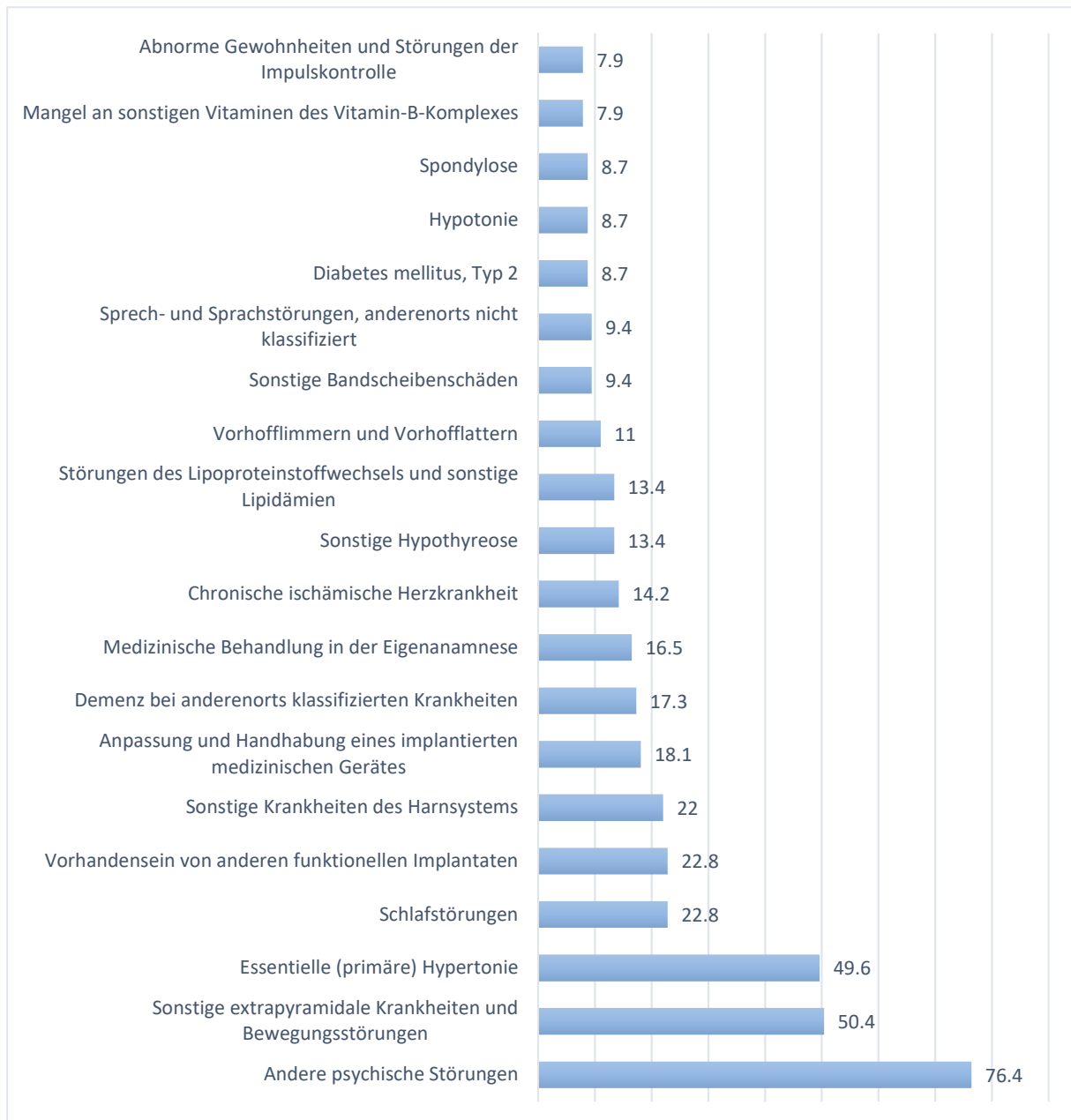


Abbildung 35: Die 20 häufigsten Komorbiditäten in der Studienpopulation nach ICD 10 Code in Prozent bezogen auf alle 127 Patienten

Der Lesbarkeit halber sind hier nur die 20 häufigsten Behandlungsprobleme und Komorbiditäten grafisch dargestellt. Die Gesamtheit der Daten ist in Anhang F (Behandlungsprobleme und Komorbiditäten) vorzufinden.

4.3 Studienergebnisse des CRF Teil II

4.3.1 Cluster von Interaktionen und Kontraindikationen unterteilt nach Arzneistoffklassen

Der Übersichtlichkeit halber wurden die Interaktionen und Kontraindikationen der einzelnen Parkinson-Wirkstoffe in Gruppen geclustert.

Bei der Auswertung der Ergebnisse fiel auf, dass im Bereich der Interaktionen drei große Gruppen auszumachen sind:

- Interaktionen mit ZNS-wirksamen Medikamenten,
- CYP-Wechselwirkungen und
- Interaktionen mit QT-Zeit verlängernden Medikamenten.

Bei den Kontraindikationen wurden vier große Gruppen gebildet: Kontraindikationen aufgrund von

- internistischen,
- neurologischen oder
- hämatopoetischen Komorbiditäten und
- Kontraindikationen aufgrund QT-Zeit verlängernder Komedikation.

Alle anderen Interaktionen und Kontraindikationen hatten geringe Häufigkeiten und wurden in der Gruppe „Sonstige“ zusammengefasst.

Zunächst wird hier eine Übersicht über die absoluten Häufigkeiten der Interaktions- und Kontraindikationscluster gegeben. In den nachfolgenden Unterkapiteln zu den einzelnen Anti-Parkinson-Wirkstoffen wird genau aufgeschlüsselt, welche Interaktionen und Kontraindikationen zu den Clustern gehören und welchen Anteil sie an den Clustern ausmachen. Hierbei handelt es sich um pharmazeutische Interaktionen und Kontraindikationen, welche durch die Medikationsanalyse mithilfe des CRF II ermittelt wurden. Diese Interaktionen und Kontraindikationen wurden nicht auf klinische Relevanz bei den Patienten untersucht.

Abbildung 36 und Abbildung 37 geben eine Übersicht über den Anteil jedes einzelnen Anti-Parkinson Wirkstoffs an den drei Interaktionsclustern in der Aufnahme- und Entlassmedikation. Auffallend ist, dass der Anteil der ZNS-wirksamen Medikamente an den Interaktionen mit Abstand am größten ist (165 bzw. 156 Interaktionen) und es sich folglich bei Interaktionen im Bereich des ZNS um die mengenmäßig größte Interaktionsgruppe

handelt. In dieser Gruppe macht Levodopa, gefolgt von Pramipexol, Rotigotin und Rasagilin, den größten Anteil aus. Dies verhält sich in der Aufnahmemedikation ähnlich wie in der Entlassmedikation. Interaktionen von Levodopa oder Pramipexol mit weiteren ZNS-wirksamen Medikamenten tragen mit 42 bzw. 55 und 58 bzw. 32 Interaktionen am meisten zu diesem Cluster bei. In der Entlassmedikation sind geringfügige Verschiebungen festzustellen, welche den unterschiedlichen Verschreibungshäufigkeiten der einzelnen Wirkstoffe geschuldet sind. Wie in Kapitel 4.2.1 beschrieben ist, wurden Levodopa und Rotigotin in der Entlassmedikation häufiger verordnet als in der Aufnahmemedikation (Levodopa: 119 bzw. 126 Verschreibungen; Rotigotin: 21 bzw. 32 Verschreibungen). Mit Pramipexol und Rasagilin verhält es sich gegenteilig. Hier kam es bei beiden Wirkstoffen zu einer Abnahme der Verschreibungshäufigkeit in der Entlassmedikation (Pramipexol: 44 bzw. 24 Verschreibungen; Rasagilin: 29 bzw. 26 Verschreibungen). Entsprechende Trends spiegeln sich in den Anteilen der Wirkstoffe an den Interaktionen mit ZNS-wirksamen Medikamenten wieder (Levodopa 42 bzw. 55 Interaktionen, Pramipexol 58 bzw. 32 Interaktionen, Rotigotin 10 bzw. 19 Interaktionen, Rasagilin 13 bzw. 9 Interaktionen).

Mit deutlichem Abstand folgen Interaktionen mit CYP-metabolisierten Medikamenten (20 bzw. 26 Interaktionen) und Interaktionen mit QT-Zeit verlängernden Medikamenten (11 bzw. 17 Interaktionen). Interaktionen mit CYP-metabolisierten Medikamenten sind am häufigsten bei Entacapon (16 bzw. 23 Interaktionen) und Interaktionen mit QT-Zeit verlängernden Medikamenten sind am häufigsten bei Amantadin (8 bzw. 11 Interaktionen) aufgetreten.

Sonstige Interaktionen traten nur zu geringem Anteil auf (6 bzw. 4 Interaktionen). Hierbei macht Apomorphin durch Interaktionen mit Antihypertensiva und herzaktiven Arzneimitteln, welche als Folge zu verstärktem Blutdruckabfall führen können, den größten Anteil aus (3 Interaktionen). Dies sollte vermieden werden, da Parkinson-Patienten meist schon aufgrund der Erkrankung mit orthostatischer Hypotonie als Begleitsymptom zu kämpfen haben, welche durch derartige Interaktionen noch verstärkt werden kann. Orthostatische Hypotonie gehörte mit 25,2% zu den 20 häufigsten Behandlungsproblemen (Abbildung 34, Kapitel 4.2.3).

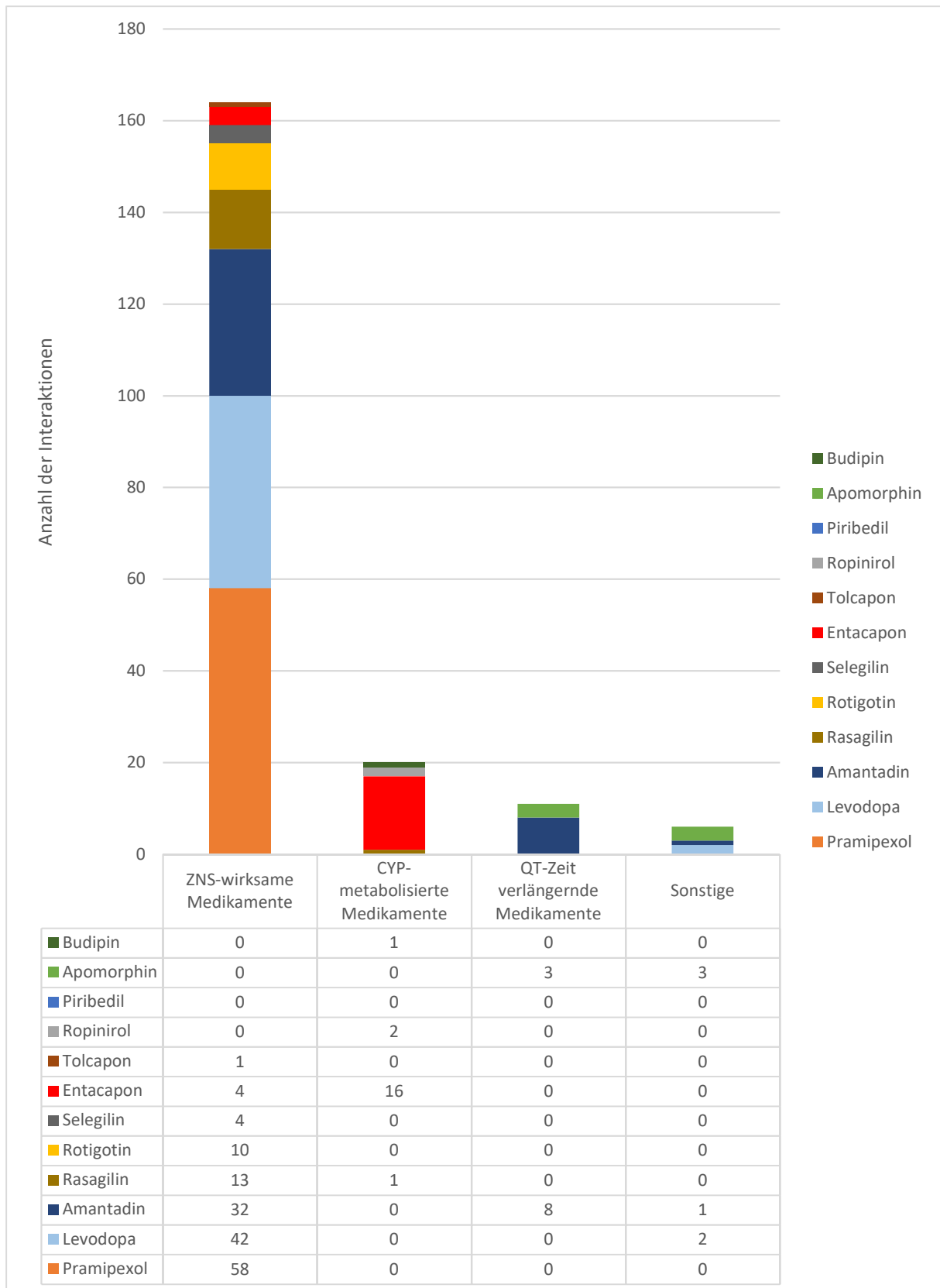


Abbildung 36: Darstellung des Anteils jedes einzelnen Anti-Parkinson Wirkstoffs an den jeweiligen Interaktionsclustern in der Aufnahmemedikation

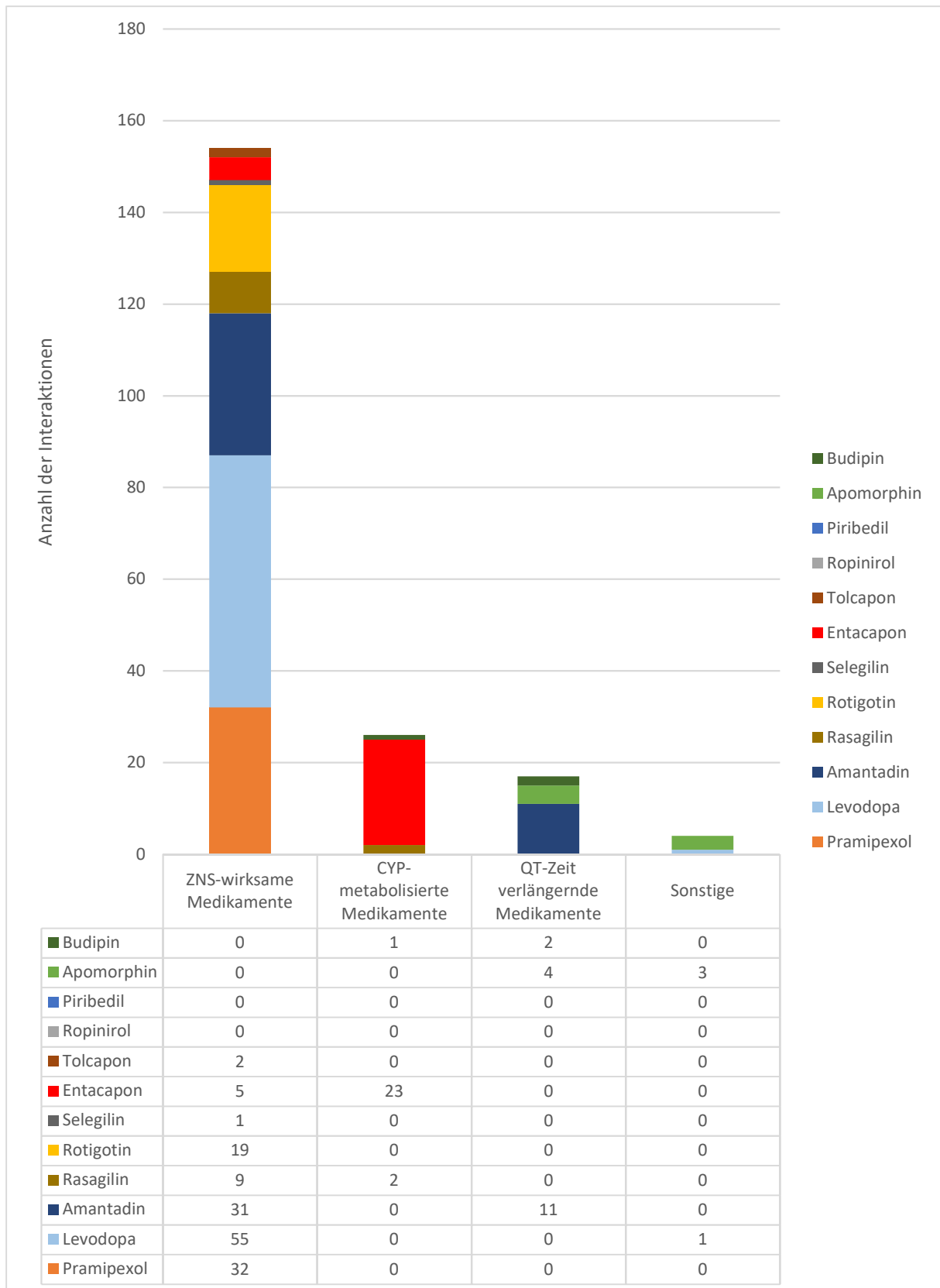


Abbildung 37: Darstellung des Anteils jedes einzelnen Anti-Parkinson Wirkstoffs an den jeweiligen Interaktionsclustern in der Entlassmedikation

Abbildung 38 und Abbildung 39 stellen den Anteil jedes einzelnen Anti-Parkinson Wirkstoffs an den vier Kontraindikationsclustern in der Aufnahme- und Entlassmedikation dar. Analog zu den Interaktionen wird auch hier zunächst eine Übersicht über die Anteile der Kontraindikationscluster gegeben. In den nachfolgenden Unterkapiteln zu den einzelnen Anti-Parkinson-Wirkstoffen wird genau aufgeschlüsselt, welche Kontraindikationen zu den Clustern gehören und welchen Anteil sie an den Clustern ausmachen.

Auf den ersten Blick ersichtlich ist, dass die häufigsten Kontraindikationen im Bereich von internistischen Erkrankungen auftraten. Den größten Anteil hatten hieran sowohl in der Aufnahme- als auch in der Entlassmedikation Levodopa und Pramipexol mit 88 bzw. 94 (Levodopa) und 57 bzw. 28 (Pramipexol) Kontraindikationen. Diese leichten Unterschiede zwischen Aufnahme- und Entlassmedikation lassen sich auch zum Teil durch die unterschiedliche Häufigkeit der verschriebenen Parkinson-Wirkstoffe bei Aufnahme- und Entlassmedikation erklären. Wie in Kapitel 4.2.1 gezeigt, wurde Levodopa in der Entlassmedikation geringfügig häufiger (93,7% bzw. 99,2% Verschreibungshäufigkeit), Pramipexol deutlich weniger (43,7% bzw. 16,9%) verschrieben.

Den zweithäufigsten Bereich von aufgetretenen Kontraindikationen machen weitere neurologische Erkrankungen zusätzlich zu der Parkinson-Erkrankung aus. Auch hierbei spielen Levodopa und Pramipexol die größte Rolle mit 47 (Levodopa) und 16 bzw. 7 (Pramipexol) aufgetretenen Kontraindikationen. Kontraindikationen durch Erkrankungen des hämatopoetischen Systems traten ausschließlich in der Therapie mit Levodopa in 48 bzw. 51 Fällen auf. Kontraindikationen durch die Kombination QT-Zeit verlängernder Medikamente traten hauptsächlich bei Amantadin mit 32 bzw. 30 Fällen auf. Dies geht mit dem Trend der unterschiedlichen Verschreibungshäufigkeit von Amantadin einher, welcher sich (wie sich Kapitel 4.2.1 entnehmen lässt) mit 25,2% in der Aufnahme- und 23,6% in der Entlassmedikation nur marginal verändert hat.

Ein geringer Anteil der Kontraindikationen entfiel auf „sonstige Erkrankungen“ bei Levodopa (5 Patienten). Levodopa ist bei Patienten mit Engwinkelglaukom absolut kontraindiziert, da Levodopa den Augeninnendruck erhöhen und das Engwinkelglaukom somit verschlechtern kann.

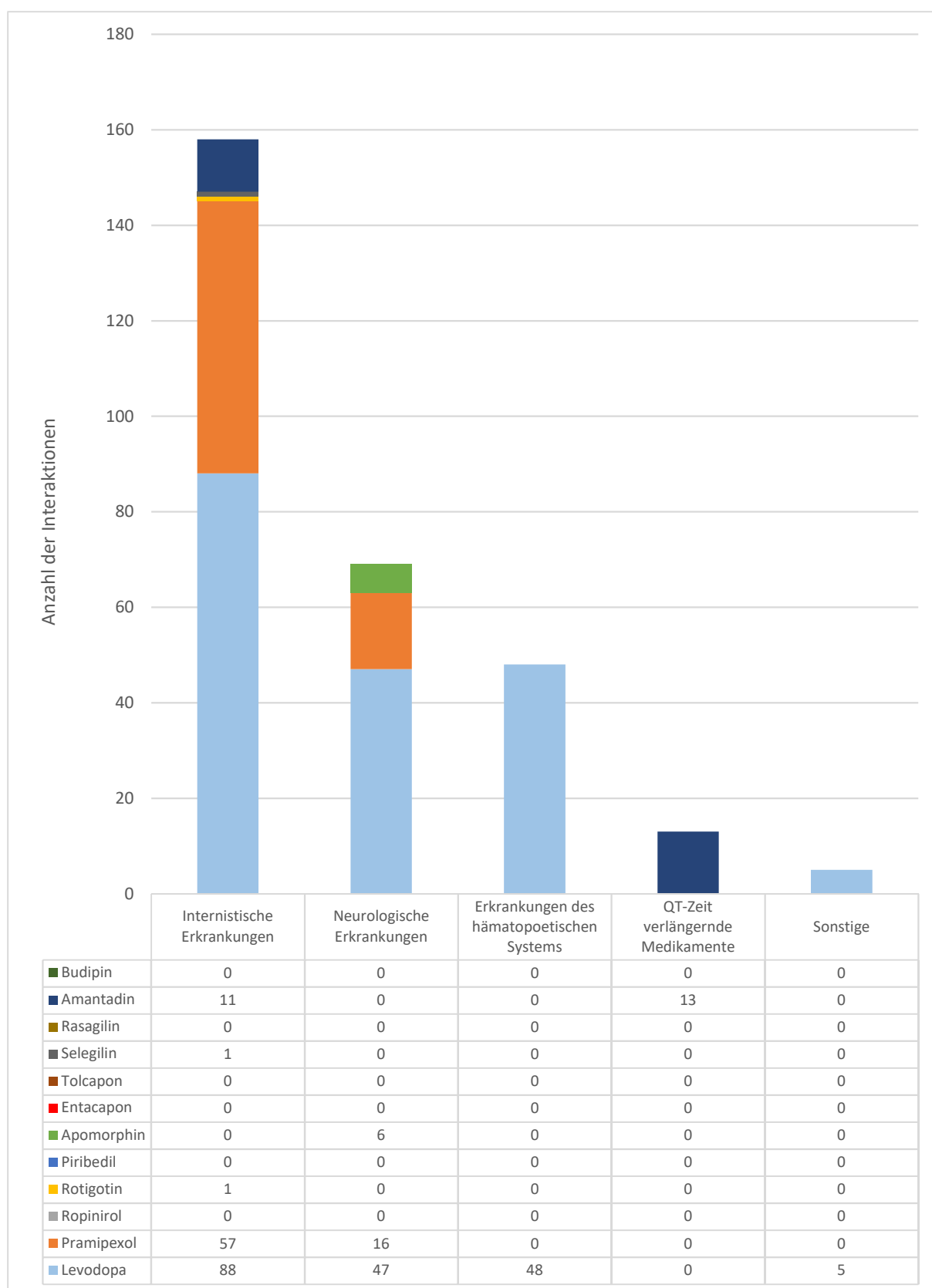


Abbildung 38: Darstellung des Anteils jedes einzelnen Anti-Parkinson Wirkstoffs an den jeweiligen Kontraindikationsclustern in der Aufnahmemedikation

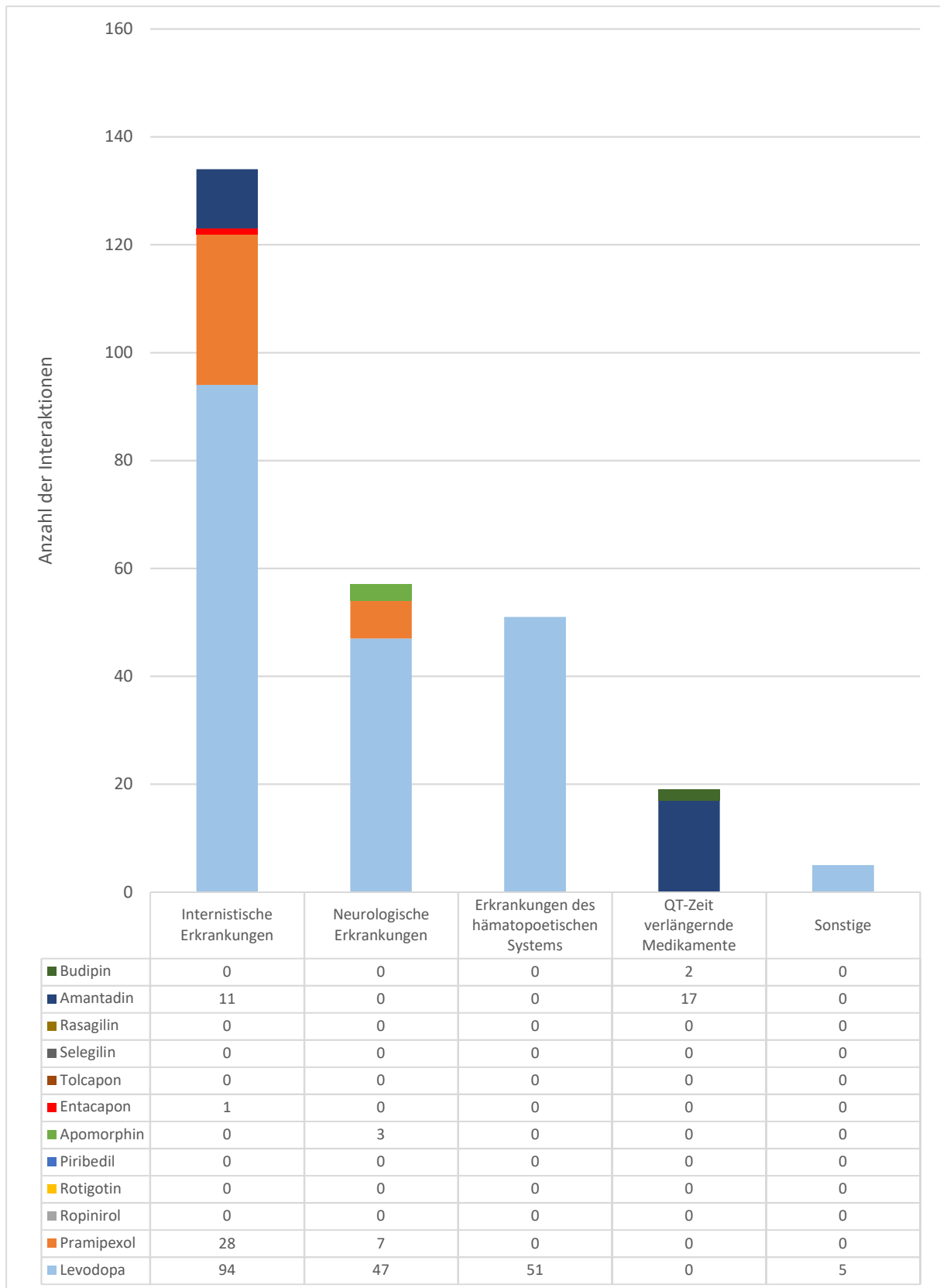


Abbildung 39: Darstellung des Anteils jedes einzelnen Anti-Parkinson Wirkstoffs an den jeweiligen Kontraindikationsclustern in der Entlassmedikation

4.3.2 Interaktionen und Kontraindikationen der Anti-Parkinson-Wirkstoffe

Interaktionen werden in den nachfolgenden Tabellen der einzelnen Anti-Parkinson-Wirkstoffe entsprechend Kapitel 1.4 in „erwünschte“ und „nicht erwünschte“ Interaktionen unterteilt. Die sogenannten „erwünschten“ Interaktionen sind Interaktionen, bei denen die Addition der Wirkungen therapeutisch ausgenutzt wird. Erwünschte Interaktionen sind zur besseren Unterscheidung *kursiv* dargestellt.

Bei den Kontraindikationen wurde eine Unterteilung entsprechend Kapitel 1.5 in absolute und relative Kontraindikationen vorgenommen. Absolute Kontraindikationen sind zur besseren Unterscheidung unterstrichen.

„N“ stellt in den folgenden Unterkapiteln jeweils eine Grundgesamtheit von Daten dar. In den Diagrammen steht „N“ für die in Kapitel 3.5 definierte Gesamtanzahl $N_{i,k}^{PWS}$ der Interaktionen oder Kontraindikationen des betreffenden Anti-Parkinson-Wirkstoffs. In den Tabellen steht „N“ für die in Kapitel 3.5 definierte Gesamtheit P^{PWS} der mit dem entsprechenden Anti-Parkinson-Wirkstoff behandelten Patienten.

4.3.2.1 Levodopa

Interaktionen mit Levodopa traten sowohl in der Aufnahme- als auch in der Entlassmedikation fast ausschließlich mit ZNS-wirksamen Medikamenten, nämlich mit Opioiden, selektiven MAO-B-Hemmern und Sympathomimetika auf, wie Tabelle 9 entnommen werden kann. 95,5% (N=44 Interaktionen) aller Interaktionen in der Aufnahmemedikation und 98,2% (N=56 Interaktionen) aller Interaktionen in der Entlassmedikation von Levodopa sind Interaktionen, welche durch Levodopa und die weiteren ZNS-wirksamen Medikamente zustande kamen. Nur ein verschwindend geringer Prozentsatz (4,5%, N=44 Interaktionen bzw. 1,8%, N=56 Interaktionen) entfällt auf „sonstige Interaktionen“ wie in Abbildung 40 und Abbildung 41 ersichtlich ist.

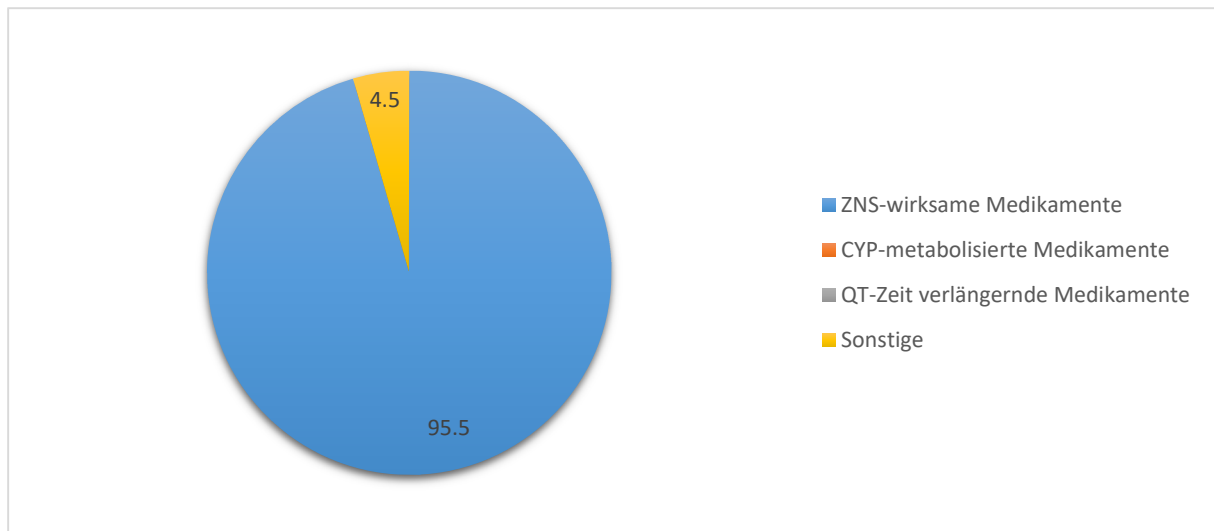


Abbildung 40: Häufigkeit der Interaktionen mit Levodopa in der Aufnahmemedikation in Prozent (N=44 Interaktionen)

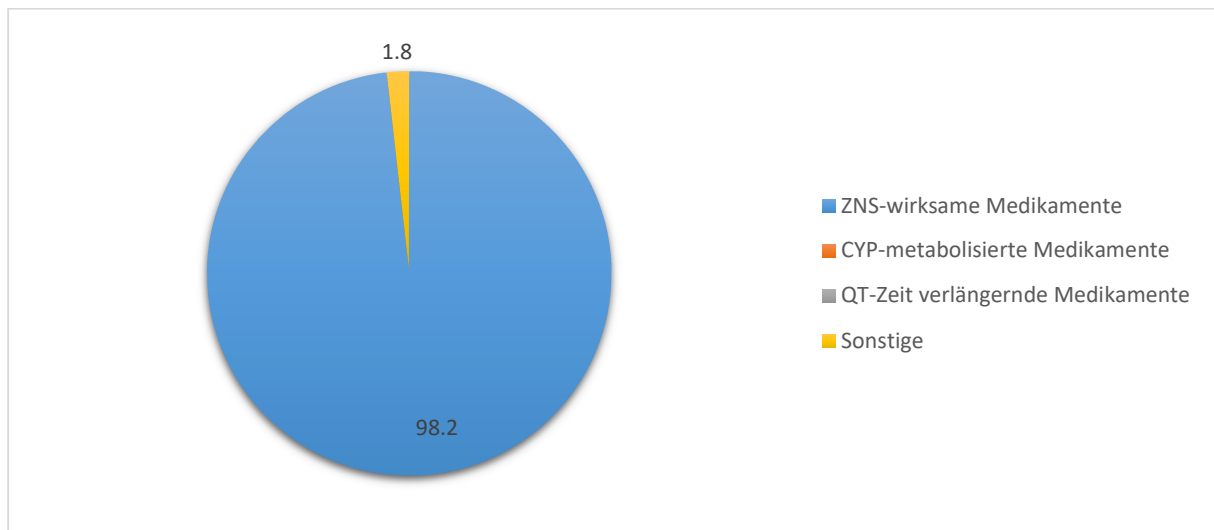


Abbildung 41: Häufigkeit der Interaktionen mit Levodopa in der Entlassmedikation in Prozent (N=56 Interaktionen)

Bei der genaueren Aufschlüsselung der Interaktionen in ihre einzelnen Gruppen, welche Tabelle 9 zu entnehmen sind, fällt auf, dass die hohe Anzahl an Interaktionen mit ZNS-wirksamer Komedikation durch Opioide (und Neuroleptika) (8,4%, N=119 Patienten bzw. 15,1%, N=126 Patienten) sowie selektive MAO-B-Hemmer (23,5%, N=119 Patienten bzw. 21,4%, N=126 Patienten) verursacht wird. Während die Kombination von Levodopa mit Opioiden (und Neuroleptika) zu den nicht erwünschten Interaktionen zählt, handelt es sich bei der Interaktion von Levodopa mit selektiven MAO-B-Hemmern um eine erwünschte Interaktion, welche therapeutisch ausgenutzt wird.

Die Kombination von Levodopa mit den „erlaubten“ Neuroleptika Clozapin und Quetiapin wurde nicht zu den Interaktionen gezählt, da sie keine Veränderung in der Levodopa-Wirkung hervorrufen. Die atypischen Neuroleptika Clozapin und Quetiapin können im Gegensatz zu den typischen klassischen Neuroleptika bei Parkinson-Psychosen angewendet werden. [89, 90] Während Clozapin für die Indikation Parkinson-Psychose zugelassen ist, findet Quetiapin off-label Einsatz. Clozapin und Quetiapin wurden in der Aufnahmemedikation bei 16,0% der Patienten (N=119 Patienten) und in der Entlassmedikation bei 31,7% der Patienten (N=126 Patienten) verordnet.

Cluster	Interaktionen (<i>erwünscht/nicht erwünscht</i>)	Aufnahme [%] (N=119 Patienten)	Entlassung [%] (N=126 Patienten)
ZNS	Opioide (und Neuroleptika)*	8,4	15,1
	MAO-A-Hemmer	-	-
	<i>Selektive MAO-B-Hemmer, z.B. Selegilin bis 10 mg/d</i>	23,5	21,4
	Narkosen mit Halothan	-	-
	Sympathomimetika*	3,4	7,1
Sonstige	Gleichzeitige Einnahme mit Eisensulfat haltigen Arzneimitteln*	1,7	0,8

Tabelle 9: Tabellarische Darstellung der Interaktionen mit Levodopa in Aufnahme und Entlassung in Prozent

* Eine Auflistung der verordneten Opiode und Neuroleptika, Sympathomimetika und Eisensulfat haltigen Arzneimittel findet sich in Anhang G (Zuordnung von ATC-Codes zu den Wirkstoffgruppen aus CRF II).

Kontraindikationen traten sowohl in der Aufnahme- als auch in der Entlassmedikation am häufigsten bei internistischen Erkrankungen auf (46,8%, N=188 Kontraindikationen bzw. 47,7%, N=197 Kontraindikationen). An zweiter und dritter Stelle stehen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems (25,5%, N=188 Kontraindikationen bzw. 25,9%, N=197 Kontraindikationen) und neurologische Erkrankungen (25,0%, N=188 Kontraindikationen bzw. 23,9%, N=197 Kontraindikationen). Zwischen den Werten der Aufnahme- und Entlassmedikation sind nur geringfügige Unterschiede auszumachen.

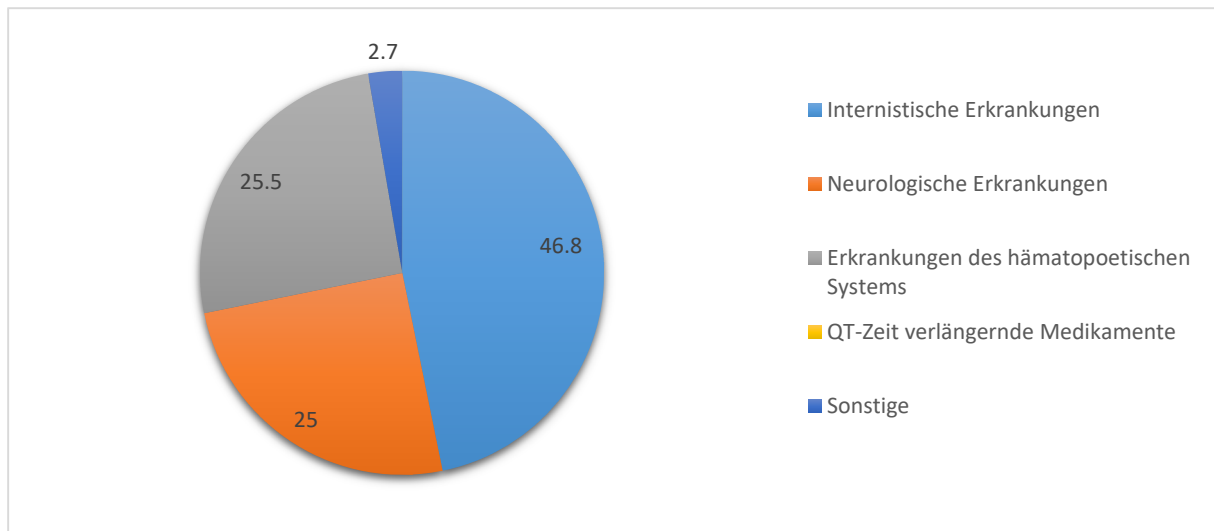


Abbildung 42: Häufigkeit der Kontraindikationen mit Levodopa in der Aufnahmemedikation in Prozent (N=188 Kontraindikationen)

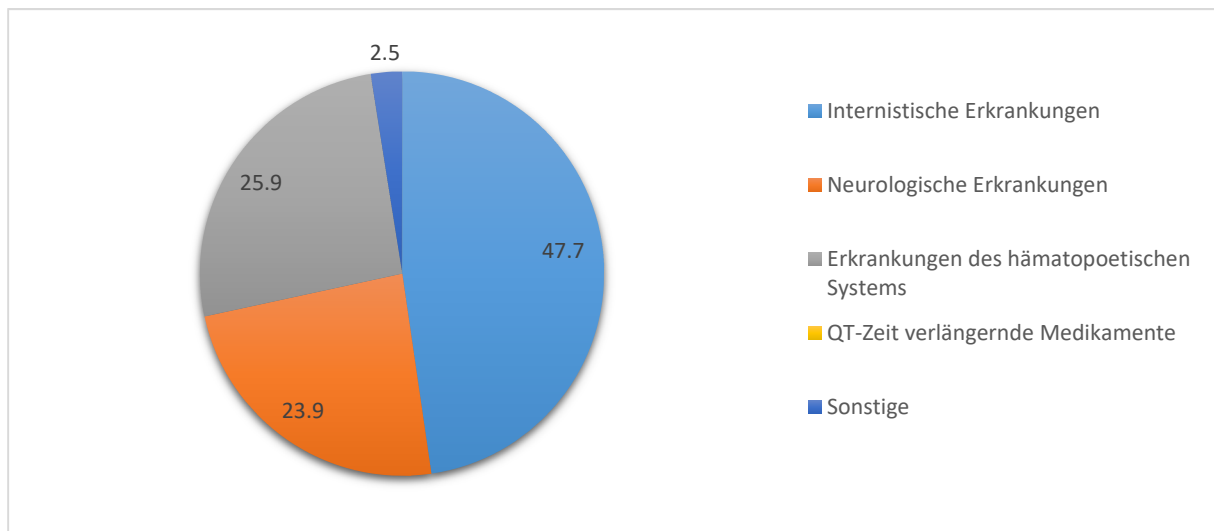


Abbildung 43: Häufigkeit der Kontraindikationen mit Levodopa in der Entlassmedikation in Prozent (N=197 Kontraindikationen)

Wie Tabelle 10 zu entnehmen ist, fällt der größte Prozentsatz auf Herz-, Leber-, Nieren- und Bronchialerkrankungen (72,3%, N=119 Patienten bzw. 73,0%, N=126 Patienten). Hier gilt es zu beachten, dass laut Fachinformation ausschließlich „schwere“ Herz-, Leber-, Nieren- und Bronchialerkrankungen eine Kontraindikation darstellen. Da keine eindeutige Definition vorliegt, welche Erkrankungen und welche Erkrankungsgrade aus diesen Bereichen als „schwer“ einzuordnen sind, wurden alle Erkrankungen, die diese Organe betreffen, erfasst.

Weiterhin spielen („schwere“ s.o.) Störungen des hämatopoetischen Systems (40,3%, N=119 Patienten bzw. 40,5%, N=126 Patienten) und Psychosen (39,5%, N=119 Patienten bzw. 37,3%, N=126 Patienten) eine wichtige Rolle.

Eine (ausgeprägte) Schilddrüsenüberfunktion trat bei 1,7% (N=119 Patienten) bzw. 1,6% (N=126 Patienten), das absolut kontraindizierte Engwinkelglaukom bei 8,4% (N=119 Patienten) bzw. 4,0% (N=126 Patienten) der mit Levodopa behandelten Patienten auf.

Cluster	Mögliche Kontraindikationen (absolut/relativ)	Aufnahme [%] (N=119 Patienten)	Entlassung [%] (N=126 Patienten)
Internistisch	(Ausgeprägte*) Schilddrüsenüberfunktion	1,7	1,6
	Tachykardie	-	-
	Phäochromozytom	-	-
	(Schwere*) <u>Herz-, Leber-, Nieren-, Bronchialerkrankung</u>	72,3	73,0
Neurologisch	<u>Gleichzeitige Gabe eines nicht- selektiven irreversiblen MAO- Hemmers oder gleichzeitige Einnahme einer Kombi aus MAO- A- und MAO-B-Hemmer</u>	-	-
	Psychosen	39,5	37,3
Hämatopoetisch	(Schwere*) Störungen des hämatopoetischen Systems	40,3	40,5
Sonstige	<u>Engwinkelglaukom</u>	4,2	4,0

Tabelle 10: Tabellarische Darstellung der Kontraindikationen von Levodopa in Aufnahme und Entlassung in Prozent

*Nach Fachinformation gilt diese Kontraindikation nur für „schwere“ Herz-, Leber-, Nieren- und Bronchialerkrankungen bzw. „schwere“ Störungen des hämatopoetischen Systems und „ausgeprägte“ Schilddrüsenüberfunktion. Da keine klare Definition für den Schweregrad einer dieser Erkrankungen vorliegt und diverse Pharmaunternehmen auf Anfrage die Antwort gaben, dass die Beurteilung dessen im Verantwortungsbereich des behandelnden Arztes liegen würde, wurden hier alle diagnostizierten Herz-, Leber-, Nieren- und Bronchialerkrankungen sowie alle Störungen des hämatopoetischen Systems und alle diagnostizierten Fälle einer Schilddrüsenüberfunktion der Studienpopulation erfasst.

4.3.2.2 Dopamin-Agonisten

4.3.2.2.1 Pramipexol

Bei Pramipexol, dem in der Studie mit 34,7% in der Aufnahme- und 18,9% in der Entlassmedikation am häufigsten verordneten Dopamin-Agonisten (Kapitel 4.2.1), traten sowohl in der Aufnahme- als auch in der Entlassmedikation ausschließlich (100%) Interaktionen mit ZNS-wirksamen Medikamenten auf. Hierbei kam es in allen Fällen (100%,

N=44 und N=24 Patienten) zu additiven Effekten mit sedierenden Arzneimitteln, wie sich Tabelle 11 entnehmen lässt.

Bei 31,8% (N=44 Patienten) bzw. 33,3% (N=24 Patienten) der mit Pramipexol behandelten Patienten kam es außerdem zu Interaktionen mit Amantadin.

Die „erlaubten“ Neuroleptika Clozapin und Quetiapin wurden in der Aufnahmemedikation bei 4,6% der Patienten (N=44 Patienten) und in der Entlassmedikation bei 25,0% der Patienten (N=24 Patienten) verordnet.

Cluster	Interaktionen (<i>erwünscht/nicht erwünscht</i>)	Aufnahme [%] (N=44 Patienten)	Entlassung [%] (N=24 Patienten)
ZNS	Cimetidin	-	-
	Amantadin	31,8	33,3
	Sedierende Arzneimittel*	100,0	100,0
	Neuroleptika und andere zentral wirksame Dopaminantagonisten	-	-

Tabelle 11: Tabellarische Darstellung der Interaktionen von Pramipexol in Aufnahme und Entlassung in Prozent

* Eine Auflistung der verordneten sedierenden Arzneimittel findet sich in Anhang G (Zuordnung von ATC-Codes zu den Wirkstoffgruppen aus CRF II).

In Abbildung 44 und Abbildung 45 ist zu sehen, dass Kontraindikationen mit marginalen Differenzen in der Aufnahme- und Entlassmedikation bei internistischen und neurologischen Erkrankungen auftraten. In der Aufnahmemedikation kam es bei 78,1% (N=73 Kontraindikationen) zu Kontraindikationen durch internistische Erkrankungen und bei 21,9% (N=73 Kontraindikationen) zu Kontraindikationen durch neurologische Erkrankungen. In der Entlassmedikation kam es bei 80% (N=35 Kontraindikationen) zu Kontraindikationen durch internistische Erkrankungen und bei 20% (N=35 Kontraindikationen) zu Kontraindikationen durch neurologische Erkrankungen.

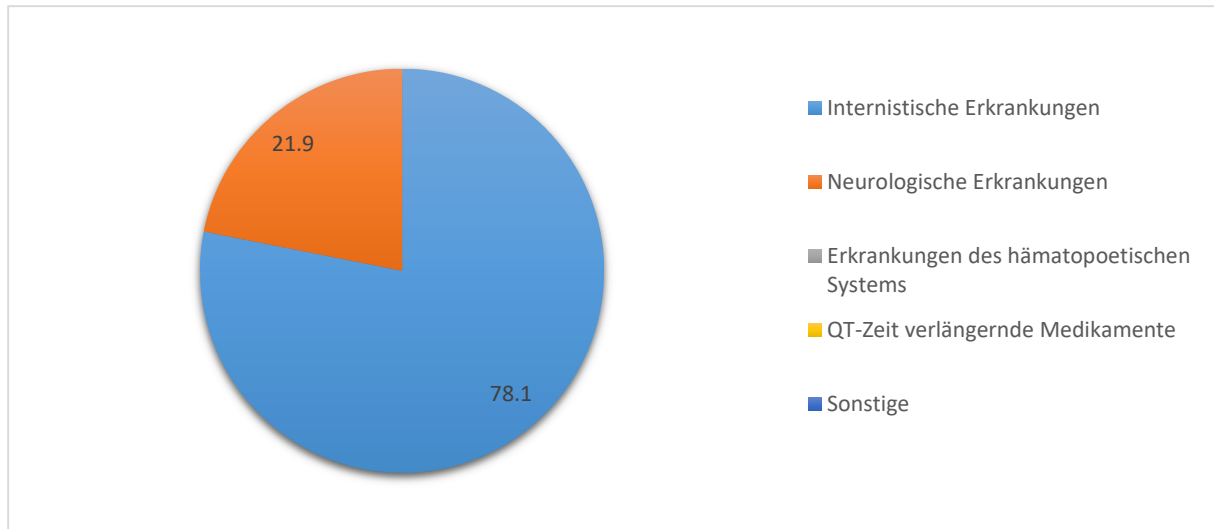


Abbildung 44: Häufigkeit der Kontraindikationen von Pramipexol in der Aufnahmemedikation in Prozent (N=73 Kontraindikationen)

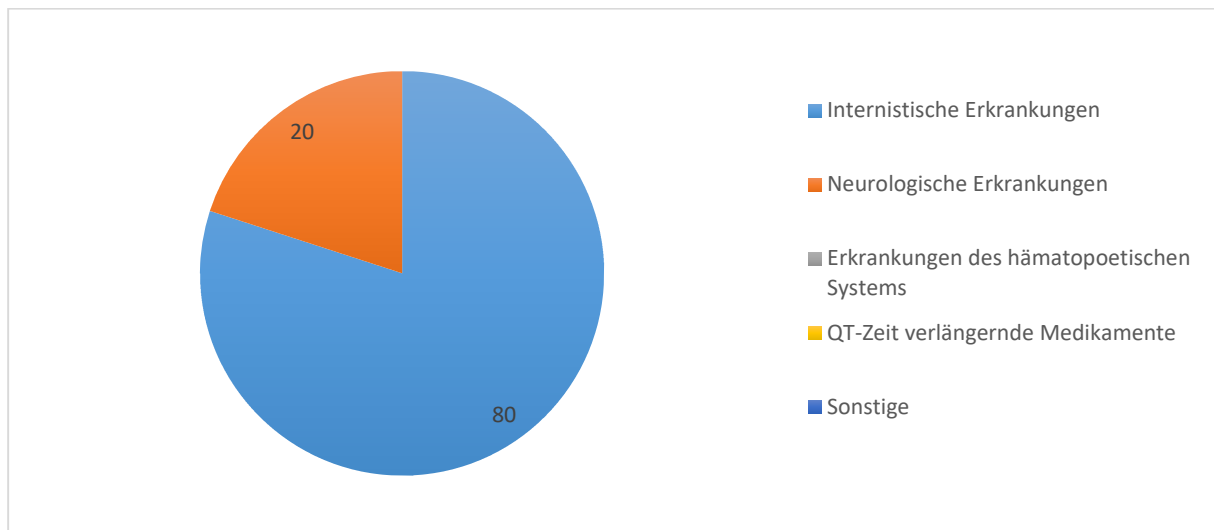


Abbildung 45: Häufigkeit der Kontraindikationen von Pramipexol in der Entlassmedikation in Prozent (N=35 Kontraindikationen)

Wie in Tabelle 12 ersichtlich ist, machten (schwere) kardiovaskuläre Erkrankungen den größten Anteil aus (72,2%, N=44 Patienten bzw. 70,8%, N=24 Patienten), wobei auch hier erwähnt werden muss, dass laut Fachinformation explizit „schwere“ kardiovaskuläre Erkrankungen benannt werden. Es obliegt hier also der Entscheidung des behandelnden Arztes, den Schweregrad der Erkrankung festzulegen und zu beurteilen, ob eine Medikation mit Pramipexol verantwortet werden kann oder ein Ausweichen auf einen anderen Dopamin-Agonisten, der diese Kontraindikation nicht aufweist, sinnvoller ist.

Des Weiteren lag bei ca. der Hälfte aller mit Pramipexol behandelten Patienten eine Einschränkung der Nierenfunktion vor (56,8%, N=44 Patienten bzw. 45,8%, N=24 Patienten). Psychotische Störungen lagen in 36,4% (N=44 Patienten) bzw. 29,2% (N=24 Patienten) vor.

Cluster	Mögliche Kontraindikationen (<u>absolut</u> /relativ)	Aufnahme [%] (N=44 Patienten)	Entlassung [%] (N=24 Patienten)
Internistisch	Eingeschränkte Nierenfunktion	56,8	45,8
	(Schwere*) kardiovaskuläre Erkrankungen	72,7	70,8
Neurologisch	Psychotische Störungen	36,4	29,2

Tabelle 12: Tabellarische Darstellung der Kontraindikationen von Pramipexol in Aufnahme und Entlassung in Prozent

*Nach Fachinformation gilt diese Kontraindikation nur für „schwere“ kardiovaskuläre Erkrankungen. Da keine klare Definition für den Schweregrad einer dieser Erkrankungen vorliegt und diverse Pharmaunternehmen auf Anfrage die Antwort gaben, dass die Beurteilung dessen im Verantwortungsbereich des behandelnden Arztes liegen würde, wurden hier alle diagnostizierten kardiovaskulären Erkrankungen der Studienpopulation erfasst.

4.3.2.2.2 Ropinirol

Bei Ropinirol kam es in der Aufnahmemedikation ausschließlich zu Interaktionen mit CYP-metabolisierten Medikamenten (100%). 12,5% (N=16 Patienten) der mit Ropinirol behandelten Patienten erhielten CYP1A2-Induktoren oder –Inhibitoren in der Aufnahmemedikation (Tabelle 13). In der Entlassmedikation traten keine Interaktionen mit Ropinirol auf.

12,5% (N=16 Patienten) bzw. 36,4% (N=11 Patienten) der mit Ropinirol behandelten Patienten erhielten die „erlaubten“ Neuroleptika Clozapin und Quetiapin, welche keine Interaktion darstellen.

Cluster	Interaktionen (<i>erwünscht</i> /nicht erwünscht)	Aufnahme [%] (N=16 Patienten)	Entlassung [%] (N=11 Patienten)
ZNS	Neuroleptika und andere zentral wirksame Dopaminantagonisten	-	-
CYP	CYP1A2- Inhibitoren oder – Induktoren*	12,5	-
Sonstige	Hormonsubstitutionstherapie*	-	-

Tabelle 13: Tabellarische Darstellung der Interaktionen von Ropinirol in Aufnahme und Entlassung in Prozent

* Eine Auflistung der verordneten CYP1A2-Inhibitoren oder –Induktoren sowie der Präparate zur Hormonsubstitution findet sich in Anhang G (Zuordnung von ATC-Codes zu den Wirkstoffgruppen aus CRF II).

Kontraindikationen, die bei der Therapie mit Ropinirol bestehen, sind eine schwere Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und eine (schwere) Leberfunktionsstörung. Bei keinem der Patienten lag eine entsprechende Einschränkung vor, sodass in der Studie keine Kontraindikationen bei der Therapie mit Ropinirol aufgetreten sind.

Cluster	Mögliche Kontraindikationen (<u>absolut/relativ</u>)	Aufnahme [%] (N=16 Patienten)	Entlassung [%] (N=11 Patienten)
Internistisch	<u>Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min)</u>	-	-
	<u>(Schwere*) Leberfunktionsstörung</u>	-	-

Tabelle 14: Tabellarische Darstellung der Kontraindikationen von Ropinirol bei Aufnahme und Entlassung in Prozent

*Nach Fachinformation gilt diese Kontraindikation nur für „schwere“ Leberfunktionsstörungen. Da keine klare Definition für den Schweregrad dieser Erkrankungen vorliegt und diverse Pharmaunternehmen auf Anfrage die Antwort gaben, dass die Beurteilung dessen im Verantwortungsbereich des behandelnden Arztes liegen würde, wurden hier alle diagnostizierten Leberfunktionsstörungen der Studienpopulation erfasst.

4.3.2.2.3 Rotigotin

Bei Rotigotin kam es in der Aufnahme- und Entlassmedikation ausschließlich (100%) zu Interaktionen mit ZNS-wirksamen Medikamenten.

Bei 47,6% (N=21 Patienten) bzw. 59,4% (N=32 Patienten) der Patienten, die mit Rotigotin behandelt wurden, kam es zu Interaktionen mit Sedativa, Benzodiazepinen, Antipsychotika, Antidepressiva oder Alkohol.

Die „erlaubten“ Neuroleptika Clozapin und Quetiapin wurden in der Aufnahmemedikation bei 14,3% der Patienten (N=21 Patienten) und in der Entlassmedikation bei 18,8% der Patienten (N=32 Patienten) verordnet.

Cluster	Interaktionen (<i>erwünscht/nicht erwünscht</i>)	Aufnahme [%] (N=21 Patienten)	Entlassung [%] (N=32 Patienten)
ZNS	Neuroleptika und andere zentral wirksame Dopaminantagonisten	-	-
	Sedativa/Benzodiazepine/Antipsychotika/ Antidepressiva/Alkohol*	47,6	59,4

Tabelle 15: Tabellarische Darstellung der Interaktionen von Rotigotin in Aufnahme und Entlassung in Prozent

* Eine Auflistung der verordneten Sedativa, Benzodiazepine, Antipsychotika und Antidepressiva findet sich in Anhang G (Zuordnung von ATC-Codes zu den Wirkstoffgruppen aus CRF II).

Kontraindikationen traten nur in der Aufnahmemedikation und nur im Bereich der internistischen Erkrankungen auf. Bei 4,8% (N=21 Patienten) der Patienten, die Rotigotin erhielten, lag eine stark eingeschränkte Leberfunktion vor, welche zu einer verminderten Clearance von Rotigotin führt, wodurch es zu einem Anstieg des Wirkspiegels von Rotigotin kommen kann.

Da Rotigotin als transdermales Pflaster verabreicht wird, kann es durch das enthaltene Aluminium in der Trägerschicht bei Magnetresonanztomografie (MRT) und Kardioversion zu Störungen kommen. Außerdem können Hautverbrennungen induziert werden. [91]

Cluster	Mögliche Kontraindikationen (<u>absolut/relativ</u>)	Aufnahme [%] (N=21 Patienten)	Entlassung [%] (N=32 Patienten)
Internistisch	(Stark*) eingeschränkte Leberfunktion	4,8	-
Sonstige	<u>MRT oder Kardioversion</u>	-	-

Tabelle 16: Tabellarische Darstellung der Kontraindikationen von Rotigotin in Aufnahme und Entlassung in Prozent

*Nach Fachinformation gilt diese Kontraindikation nur für „schwere“ Leberfunktionsstörungen. Da keine klare Definition für den Schweregrad dieser Erkrankungen vorliegt und diverse Pharmaunternehmen auf Anfrage die Antwort gaben, dass die Beurteilung dessen im Verantwortungsbereich des behandelnden Arztes liegen würde, wurden hier alle diagnostizierten Leberfunktionsstörungen der Studienpopulation erfasst.

4.3.2.2.4 Piribedil

Bei Piribedil traten in der Studie keine Interaktionen auf. Es kam lediglich zum Einsatz der beiden „erlaubten“ atypischen Neuroleptika Clozapin und Quetiapin, welche in der Aufnahmemedikation bei 25,0% (N=12 Patienten) und in der Entlassmedikation bei 21,4% der mit Piribedil behandelten Patienten (N=14 Patienten) verordnet wurden.

Cluster	Interaktionen (<i>erwünscht/nicht erwünscht</i>)	Aufnahme [%] (N=12 Patienten)	Entlassung [%] (N=14 Patienten)
ZNS	Neuroleptika und andere zentral wirksame Dopaminantagonisten	-	-

Tabelle 17: Tabellarische Darstellung der Interaktionen von Piribedil in Aufnahme und Entlassung in Prozent

Auch Kontraindikationen waren beim Einsatz von Piribedil in der Studie nicht zu verzeichnen.

Cluster	Mögliche Kontraindikationen (absolut/relativ)	Aufnahme [%] (N=12 Patienten)	Entlassung [%] (N=14 Patienten)
Internistisch	<u>Kardiovaskulärer Schock und akute Phase eines Herzinfarktes</u>	-	-
Neurologisch	<u>Neuroleptika und andere zentral wirksame Dopamin-Antagonisten</u>	-	-

Tabelle 18: Tabellarische Darstellung der Kontraindikationen von Piribedil in Aufnahme und Entlassung in Prozent

4.3.2.2.5 Apomorphin

In Abbildung 46 und Abbildung 47 ist zu sehen, dass es in der Therapie mit Apomorphin zu etwa gleichen Anteilen zu Interaktionen mit QT-Zeit verlängernden Medikamenten sowie zu „sonstigen“ Interaktionen kam. Bei der Aufnahmemedikation kam es je zu 50% (N=6 Interaktionen) zu Interaktionen zwischen QT-Zeit verlängernden Medikamenten und zu sonstigen Interaktionen. In der Entlassmedikation kam es zu 57,1% (N=7 Interaktionen) zu Interaktionen zwischen QT-Zeit verlängernden Arzneimitteln und zu 42,9% (N=7 Interaktionen) zu sonstigen Interaktionen.

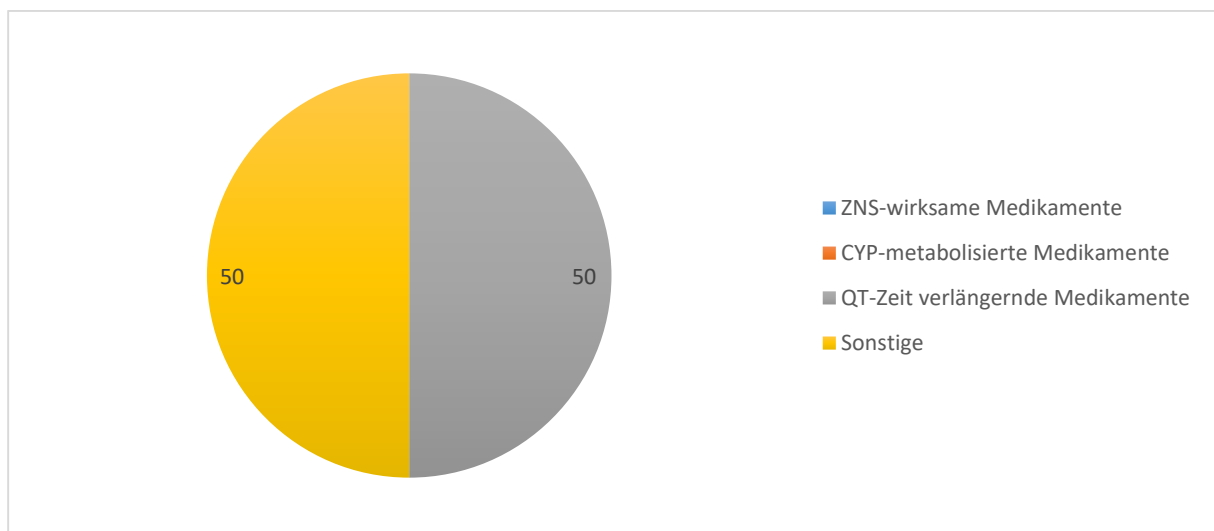


Abbildung 46: Interaktionen von Apomorphin in der Aufnahmemedikation in Prozent (N=6 Interaktionen)

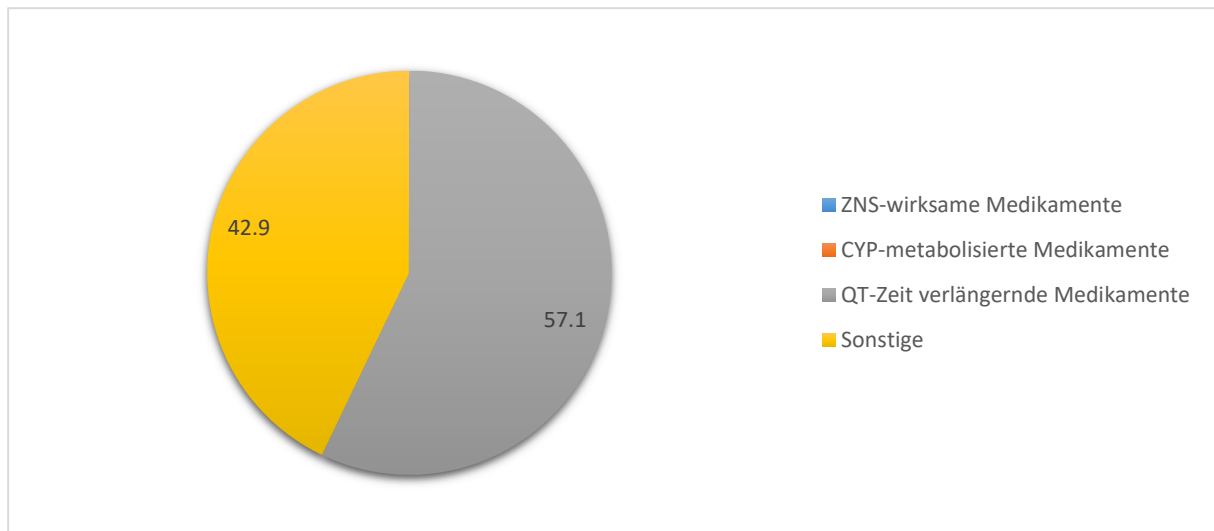


Abbildung 47: Interaktionen von Apomorphin in der Entlassmedikation in Prozent (N=7 Interaktionen)

Wie Tabelle 19 zu entnehmen ist, traten in der Therapie mit Apomorphin Interaktionen mit Antihypertensiva und herzaktiven Medikamenten (welche hier als „sonstige“ Interaktionen bezeichnet werden) bei 37,5% (N=8 Patienten) bzw. 50,0% (N=6 Patienten) der mit Apomorphin behandelten Patienten auf. Bei 37,5% (N=8 Patienten) bzw. 66,7% (N=6 Patienten) der mit Apomorphin behandelten Patienten kam es zu Interaktionen mit QT-Zeit verlängernden Arzneimitteln.

Die „erlaubten“ Neuroleptika Clozapin und Quetiapin wurden in der Aufnahmemedikation bei 4,6% der Patienten (N=44 Patienten) und in der Entlassmedikation bei 25,0% der Patienten (N=24 Patienten) verordnet.

Die „erlaubten“ Neuroleptika Clozapin und Quetiapin wurden in der Aufnahmemedikation bei 25,0% (N=8 Patienten) und in der Entlassmedikation bei 16,7% der mit Apomorphin behandelten Patienten (N=6 Patienten) verordnet.

Cluster	Interaktionen (<i>erwünscht/nicht erwünscht</i>)	Aufnahme [%] (N=8 Patienten)	Entlassung [%] (N=6 Patienten)
ZNS	Neuroleptika und andere zentral wirksame Dopaminantagonisten	-	-
QT	QT-Zeit verlängernde Arzneimittel*	37,5	66,7
Sonstige	Antihypertensiva und herzaktive Arzneimittel*	37,5	50,0

Tabelle 19: Tabellarische Darstellung der Interaktionen von Apomorphin in Aufnahme und Entlassung in Prozent

* Eine Auflistung der verordneten QT-Zeit verlängernden Arzneimittel sowie der verordneten Antihypertensiva und herzaktiven Arzneimittel findet sich in Anhang G (Zuordnung von ATC-Codes zu den Wirkstoffgruppen aus CRF II).

Bezüglich der Kontraindikationen waren bei Apomorphin neurologische Erkrankungen zu 100% ausschlaggebend.

Wie Tabelle 20 zu entnehmen ist, trat Demenz bei 25,0% (N=8 Patienten) bzw. 16,7% (N=6 Patienten) sowie Psychosen bei 50,0% (N=8 Patienten) bzw. 33,3% (N=6 Patienten) der mit Apomorphin behandelten Patienten als Kontraindikationen auf.

Cluster	Mögliche Kontraindikationen (absolut/relativ)	Aufnahme [%] (N=8 Patienten)	Entlassung [%] (N=6 Patienten)
Internistisch	<u>Atemdepression</u>	-	-
	Hepatische Insuffizienz	-	-
Neurologisch	<u>Demenz</u>	25,0	16,7
	<u>Psychosen</u>	50,0	33,3
	Intermittierende Behandlung bei Patienten, die auf Levodopa mit einer On-Reaktion ansprechen, die durch schwere Dyskinesien oder Dystonie gekennzeichnet ist	-	-

Tabelle 20: Tabellarische Darstellung der Kontraindikationen von Apomorphin in Aufnahme und Entlassung in Prozent

4.3.2.3 COMT-Hemmer

4.3.2.3.1 Entacapon

Bei Entacapon kam es sowohl in der Aufnahme- als auch in der Entlassmedikation zu Cyp-Interaktionen (80%, N=20 Interaktionen bzw. 82,1%, N=28 Interaktionen) und Interaktionen mit ZNS-wirksamen Medikamenten (20%, N=20 Interaktionen bzw. 17,9%, N=28 Interaktionen) wie Abbildung 48 und Abbildung 49 zeigen.

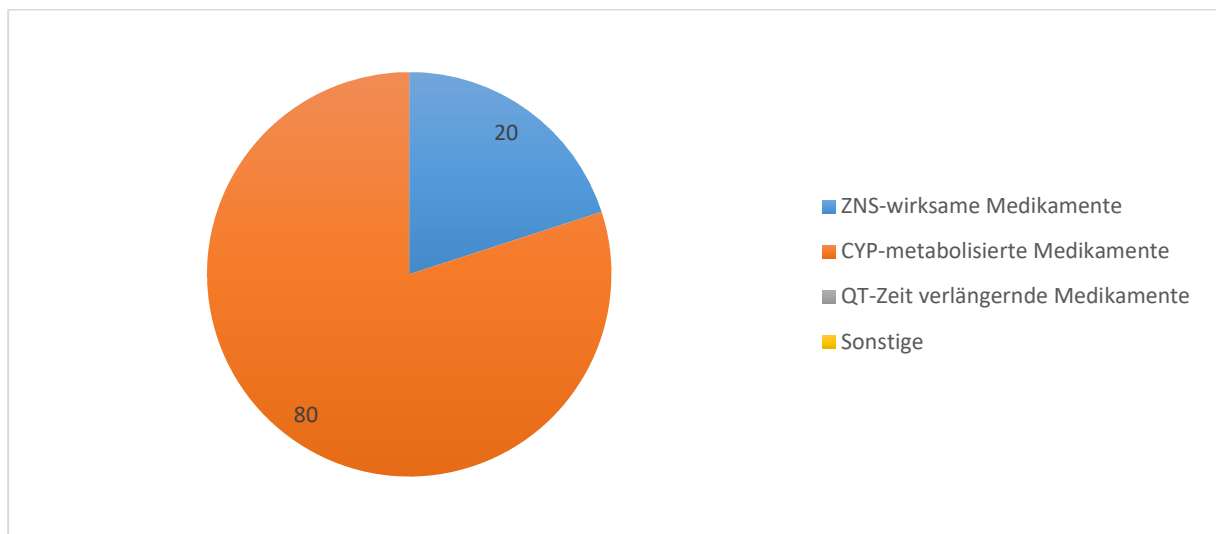


Abbildung 48: Interaktionen von Entacapon in der Aufnahmemedikation in Prozent (N=20 Interaktionen)

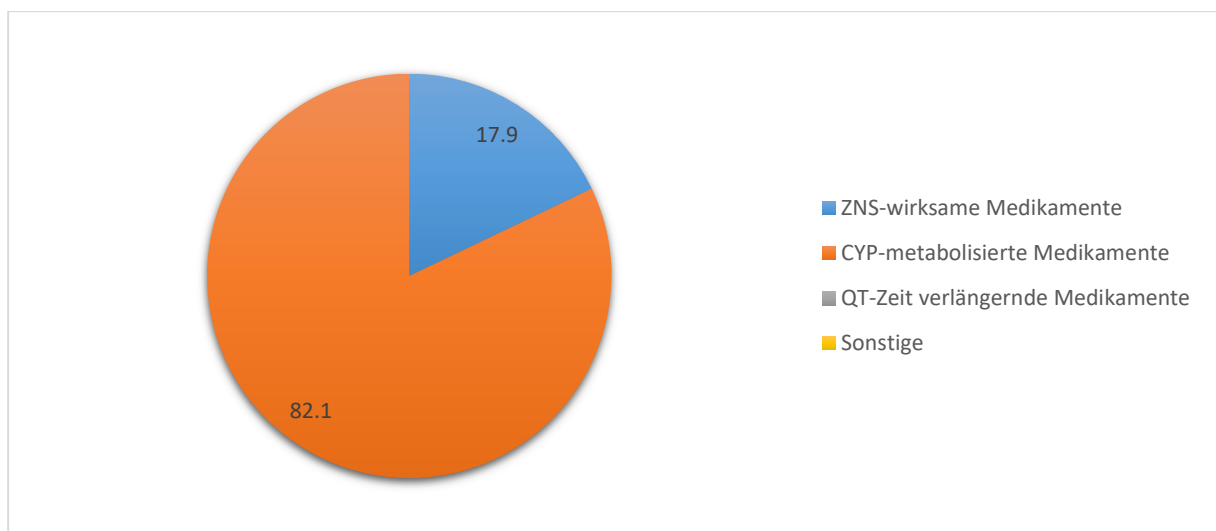


Abbildung 49: Interaktionen von Entacapon in der Entlassmedikation in Prozent (N=28 Interaktionen)

Interaktionen, die durch Cyp2C9 metabolisierte Arzneistoffe hervorgerufen werden, traten zu 34,8% (N=46 Patienten) bzw. 54,8% (N=42 Patienten) auf, wie Tabelle 21 zeigt.

Eine Interaktion durch gleichzeitige Anwendung von Entacapon mit MAO-A-Hemmern, Trizyklischen Antidepressiva, Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern und Substanzen, die durch COMT metabolisiert werden, trat bei 8,7% (N=46 Patienten) bzw. 11,9% (N=42 Patienten) der mit Entacapon behandelten Patienten auf. Der MAO-B-Hemmer Selegilin darf mit einer Maximaldosis von 10 mg pro Tag gleichzeitig angewendet werden.

Cluster	Interaktionen (<i>erwünscht/nicht erwünscht</i>)	Aufnahme [%] (N=46 Patienten)	Entlassung [%] (N=42 Patienten)
ZNS	MAO-A-Hemmer, Trizyklische Antidepressiva, Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und Substanzen, die durch COMT metabolisiert werden	8,7	11,9
	Selegilin > 10 mg/d	-	-
CYP	CYP2C9-Substrate, z.B. Warfarin*	34,8	54,8
Sonstige	Eisenpräparate	-	-

Tabelle 21: Tabellarische Darstellung der Interaktionen von Entacapon in Aufnahme und Entlassung in Prozent

* Eine Auflistung der verordneten CYP2C9-Substrate findet sich in Anhang G (Zuordnung von ATC-Codes zu den Wirkstoffgruppen aus CRF II).

Wie Tabelle 22 zu entnehmen ist, kam es bei Entacapon ausschließlich in der Entlassmedikation zum Auftreten von Kontraindikationen. Bei 2,4% (N=42 Patienten) der mit Entacapon behandelten Patienten in der Entlassmedikation lag eine Leberinsuffizienz vor. Da Entacapon zu ca. 90% hepatisch metabolisiert wird, kann es beim Vorliegen einer Leberfunktionseinschränkung zu mangelnder Verstoffwechslung kommen. [92]

Eine gleichzeitige Gabe mit nicht-selektiven MAO-Hemmern oder selektiven MAO-A- und MAO-B-Hemmern in Kombination ist kontraindiziert, da die Gefahr eines Serotoninsyndroms besteht, welches zu Tremor, Erregung, Krämpfen, hohem Blutdruck und Fieber führen und lebensgefährlich werden kann. [93, 94] In der Studie trat eine solche Kontraindikation nicht auf.

Cluster	Mögliche Kontraindikationen (absolut/relativ)	Aufnahme [%] (N=46 Patienten)	Entlassung [%] (N=42 Patienten)
Internistisch	<u>Leberinsuffizienz</u>	-	2,4
	<u>Phäochromozytom</u>	-	-
Neurologisch	Gleichzeitige Gabe mit nicht-selektiven MAO-Hemmern oder selektiven MAO-A- und MAO-B-Hemmern in Kombination	-	-
Sonstige	<u>Malignes Neuroleptisches Syndrom oder atraumatische Rhabdomyolyse in der Anamnese</u>	-	-

Tabelle 22: Tabellarische Darstellung der Kontraindikationen von Entacapon in Aufnahme und Entlassung in Prozent

4.3.2.3.2 Tolcapon

In der Therapie mit Tolcapon traten ausschließlich (100%) Interaktionen im Bereich des ZNS auf.

Es kam bei 50% (N=2 Patienten) bzw. 20% (N=5 Patienten) der mit Tolcapon behandelten Patienten zu einer möglichen Beeinflussung der Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die durch COMT metabolisiert werden (Tabelle 23). Dies sind beispielsweise α -Methyldopa, Apomorphin oder Dobutamin. Bei 20% (N=5 Patienten) der mit Tolcapon behandelten Patienten kam es in der Entlassmedikation zusätzlich zu Interaktionen mit Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern.)

Cluster	Interaktionen (<i>erwünscht/nicht erwünscht</i>)	Aufnahme [%] (N=2 Patienten)	Entlassung [%] (N=5 Patienten)
ZNS	COMT-Substrate	50,0	20,0
	Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer*	-	20,0
CYP	CYP2C9-Substrate, z.B. Warfarin*	-	-

Tabelle 23: Tabellarische Darstellung der Interaktionen von Tolcapon in Aufnahme und Entlassung in Prozent

* Eine Auflistung der verordneten CYP2C9-Substrate sowie Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer findet sich in Anhang G (Zuordnung von ATC-Codes zu den Wirkstoffgruppen aus CRF II).

Weder in der Aufnahme- noch in der Entlassmedikation kam es zu Kontraindikationen in der Therapie mit Tolcapon.

Cluster	Mögliche Kontraindikationen (absolut/relativ)	Aufnahme [%] (N=2 Patienten)	Entlassung [%] (N=5 Patienten)
Internistisch	<u>Leberschädigung, Anzeichen einer Lebererkrankung oder erhöhte Leberenzymwerte</u>	-	-
	<u>Phäochromozytom</u>	-	-
Neurologisch	<u>Schwere Dyskinesien</u>	-	-
	Gleichzeitige Anwendung mit nicht-selektiven MAO-Hemmern	-	-
Sonstige	<u>Malignes Neuroleptisches Syndrom oder atraumatische Rhabdomyolyse in der Anamnese</u>	-	-
	<u>Hyperthermie in der Anamnese</u>	-	-

Tabelle 24: Tabellarische Darstellung der Kontraindikationen von Tolcapon in Aufnahme und Entlassung in Prozent

4.3.2.4 MAO-B-Hemmer

4.3.2.4.1 Selegilin

Bei Patienten, die mit Selegilin behandelt wurden, traten in der Aufnahmemedikation ausschließlich (100%, N=2 Patienten) Interaktionen im Bereich des ZNS auf. Diese betrafen die Kombination von Selegilin mit Amantadin oder Anticholinergika, welche zu einer wechselseitigen Verstärkung der Wirkung und Nebenwirkungen führt (50%, N=2 Patienten Tabelle 25) und die Kombination von Selegilin mit Sympathomimetika wie Dobutamin, Etilefrin, Fenoterol, Methylphenidat, Midodrin, Oxymetazolin, Terbutalin oder Salmeterol, welche zusammen mit Selegilin zu hypertensiven Krisen führen können (50%, N=2 Patienten Tabelle 25).

In der Entlassmedikation wurden keine potentiellen Interaktionen festgestellt.

Die Kombination von Selegilin mit Levodopa stellt keine unerwünschte Interaktion dar, da es zu einer Wirkungsverstärkung kommt, welche in der Therapie erwünscht ist und daher therapeutisch genutzt wird.

Cluster	Interaktionen (<i>erwünscht/nicht erwünscht</i>)	Aufnahme [%] (N=2 Patienten)	Entlassung [%] (N=1 Patient)
ZNS	<i>Levodopa</i>	100,0	100,0
	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer*	-	-
	MAO-Hemmer	-	-
	Pethidin, Tramadol oder andere Opiode	-	-
	Serotonin-Agonisten	-	-
	Venlafaxin	-	-
	Trizyklische Antidepressiva*	-	-
	Dopamin	-	-
	Amantadin und Anticholinergika*	50,0	-
	Sympathomimetika*	50,0	-
Sonstige	Orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie	-	-

Tabelle 25: Tabellarische Darstellung der Interaktionen von Selegilin in Aufnahme und Entlassung in Prozent

* Eine Auflistung der verordneten Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, trizyklischen Antidepressiva, Anticholinergika und Sympathomimetika findet sich in Anhang G (Zuordnung von ATC-Codes zu den Wirkstoffgruppen aus CRF II).

Eine eingeschränkte Nierenfunktion, welche die Elimination von Selegilin und seinen Metaboliten wesentlich verzögern kann, lag als Kontraindikation bei 50,0% (N=2 Patienten) der mit Selegilin behandelten Patienten vor.

In der Entlassmedikation kam es zu keinen Kontraindikationen mit Selegilin.

Cluster	Mögliche Kontraindikationen (<u>absolut/relativ</u>)	Aufnahme [%] (N=2 Patienten)	Entlassung [%] (N=1 Patient)
Internistisch	Eingeschränkte Nierenfunktion	50,0	-
	Eingeschränkte Leberfunktion	-	-
	<u>Magen-Darm-Geschwüre</u>	-	-
Neurologisch	<u>Gleichzeitige Gabe mit Serotonin- Wiederaufnahmehemmern</u>	-	-
	<u>Gleichzeitige Einnahme mit MAO- Hemmern</u>	-	-
	<u>Gleichzeitige Einnahme mit Pethidin, Tramadol oder anderen Opioiden</u>	-	-
	<u>Gleichzeitige Einnahme mit Serotonin- Agonisten</u>	-	-
	<u>Gleichzeitige Einnahme mit Venlafaxin</u>	-	-

Tabelle 26: Tabellarische Darstellung der Kontraindikationen von Selegilin in Aufnahme und Entlassung in Prozent

4.3.2.4.2 Rasagilin

Ähnlich wie bei Selegilin kam es auch bei Rasagilin hauptsächlich (92,9%, N=14 Interaktionen bzw. 81,8%, N=11 Interaktionen) zu Interaktionen mit ZNS-wirksamen Medikamenten. Daneben kam es auch in geringem Umfang (7,1%, N=14 Interaktionen bzw. 18,2%, N=11 Interaktionen) zu CYP-Interaktionen.

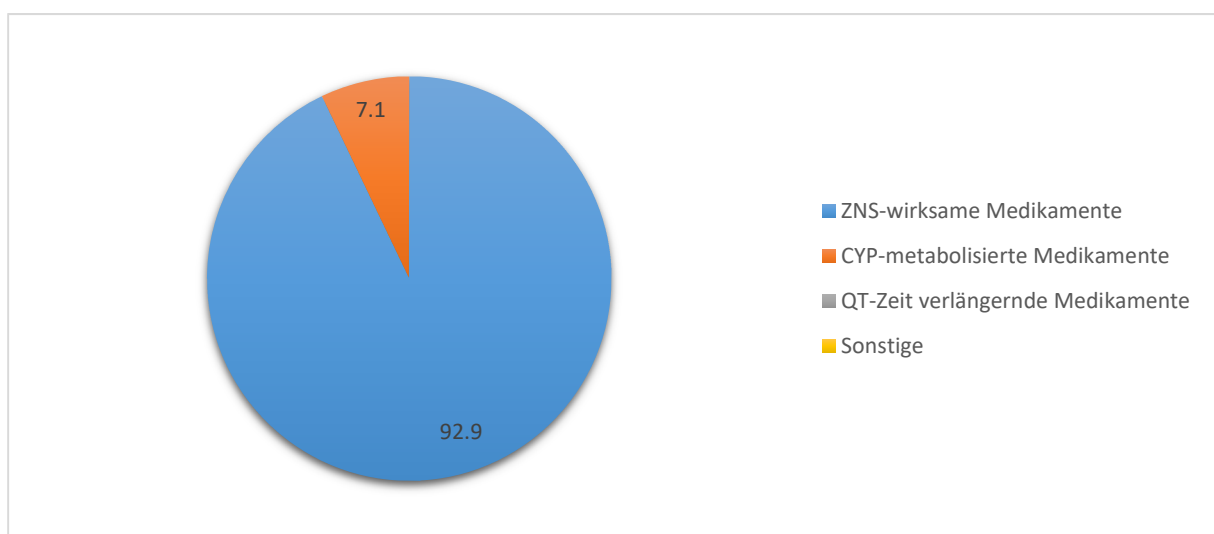


Abbildung 50: Interaktionen von Rasagilin in der Aufnahmemedikation in Prozent (N=14 Interaktionen)

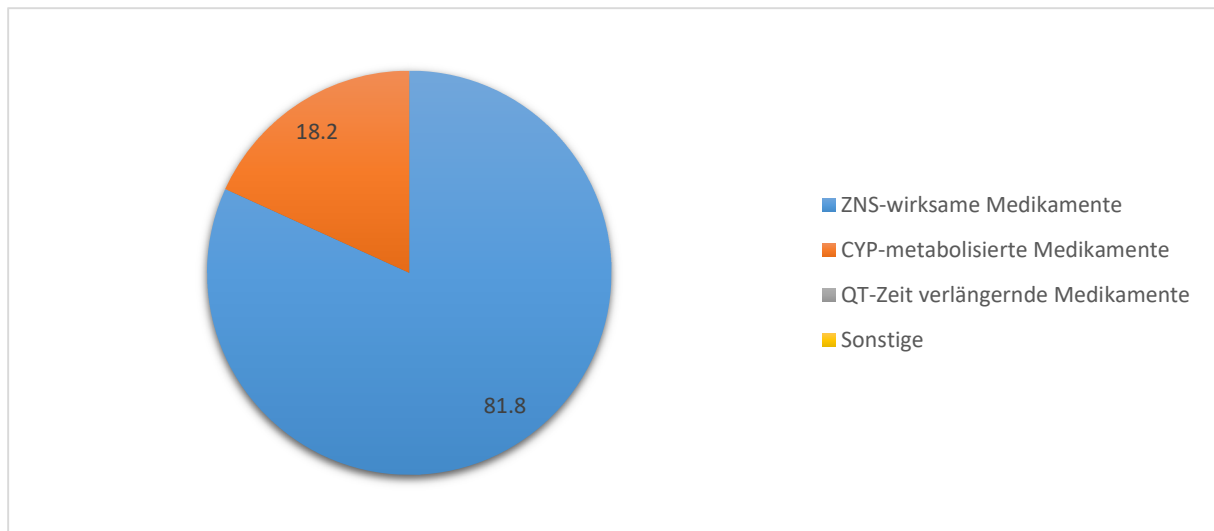


Abbildung 51: Interaktionen von Rasagilin in der Entlassmedikation in Prozent (N=11 Interaktionen)

SSRI sowie Tri- und Tetrazyklische Antidepressiva interagierten bei 20,7% (N=29 Patienten) bzw. 25,4% (N=26 Patienten) der mit Rasagilin behandelten Patienten, wie Tabelle 27 zu entnehmen ist.

Eine Interaktion mit Entacapon wurde bei 24,1% (N=29 Patienten) bzw. 19,2% (N=26 Patienten) der mit Rasagilin behandelten Patienten festgestellt. Starke CYP1A2-Hemmer interagierten zu 3,5% (N=29 Patienten) bzw. 7,7% der mit Rasagilin behandelten Patienten (N=26 Patienten).

Cluster	Interaktionen (<i>erwünscht/nicht erwünscht</i>)	Aufnahme [%] (N=29 Patienten)	Entlassung [%] (N=26 Patienten)
ZNS	Andere MAO-Hemmer	-	-
	SSRI, Tri- und Tetrazyklische Antidepressiva*	20,7	15,4
	Entacapon	24,1	19,2
CYP	Starke CYP1A2-Hemmer, z.B. Ciprofloxacin oder CYP1A2-Induktoren, z.B. Rauchen*	3,5	7,7

Tabelle 27: Tabellarische Darstellung der Interaktionen von Rasagilin in Aufnahme und Entlassung in Prozent

* Eine Auflistung der verordneten (starken) CYP1A2-Hemmer oder –Induktoren sowie der verordneten SSRI, tri- und tetrazyklischen Antidepressiva findet sich in Anhang G (Zuordnung von ATC-Codes zu den Wirkstoffgruppen aus CRF II).

In der Studie kam es bei den mit Rasagilin behandelten Patienten nicht zum Auftreten von Kontraindikationen.

Cluster	Mögliche Kontraindikationen (<u>absolut/relativ</u>)	Aufnahme [%] (N=29 Patienten)	Entlassung [%] (N=26 Patienten)
Internistisch	<u>(Stark*) eingeschränkte Leberfunktion</u>	-	-
Neurologisch	<u>Andere MAO-Hemmer oder Pethidin</u>	-	-

Tabelle 28: Tabellarische Darstellung der Kontraindikationen von Rasagilin in Aufnahme und Entlassung in Prozent

*Nach Fachinformation gilt diese Kontraindikation nur für „schwere“ Leberfunktionsstörungen. Da keine klare Definition für den Schweregrad dieser Erkrankungen vorliegt und diverse Pharmaunternehmen auf Anfrage die Antwort gaben, dass die Beurteilung dessen im Verantwortungsbereich des behandelnden Arztes liegen würde, wurden hier alle diagnostizierten Leberfunktionsstörungen der Studienpopulation erfasst.

4.3.2.5 NMDA-(Rezeptor)-Antagonisten

4.3.2.5.1 Amantadin

Wie Abbildung 52 und Abbildung 53 zu entnehmen ist, machen den Großteil der Interaktionen von Amantadin Interaktionen mit ZNS-wirksamen Medikamenten (78,1%, N=42 Interaktionen bzw. 73,8%, N=44 Interaktionen) und Interaktionen mit QT-Zeit verlängernden Medikamenten (19,5%, N=42 Interaktionen bzw. 26,2%, N=44 Interaktionen) aus.

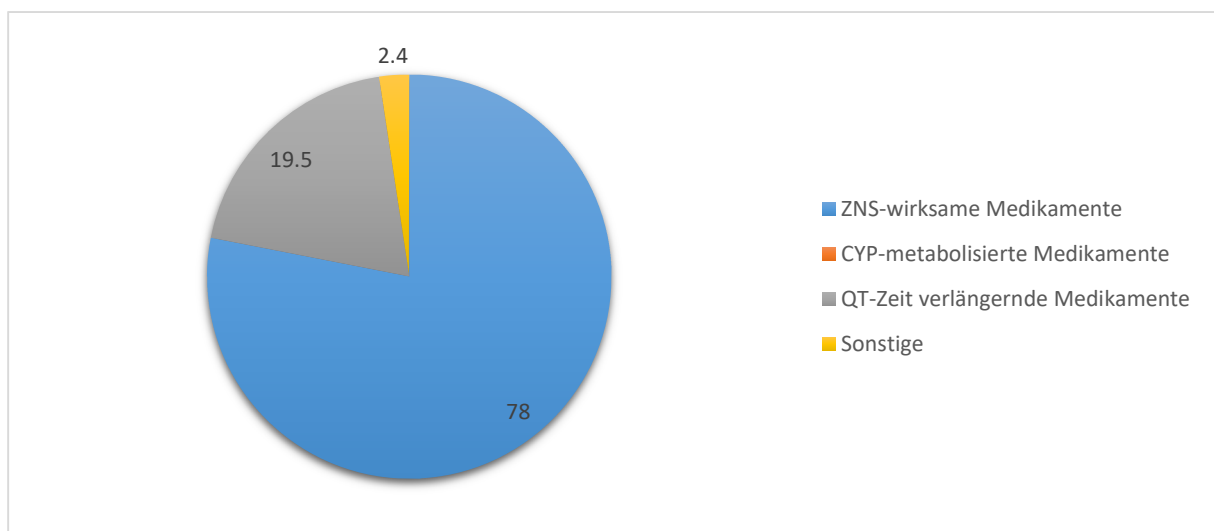


Abbildung 52: Interaktionen von Amantadin in der Aufnahmemedikation in Prozent (N=42 Interaktionen)

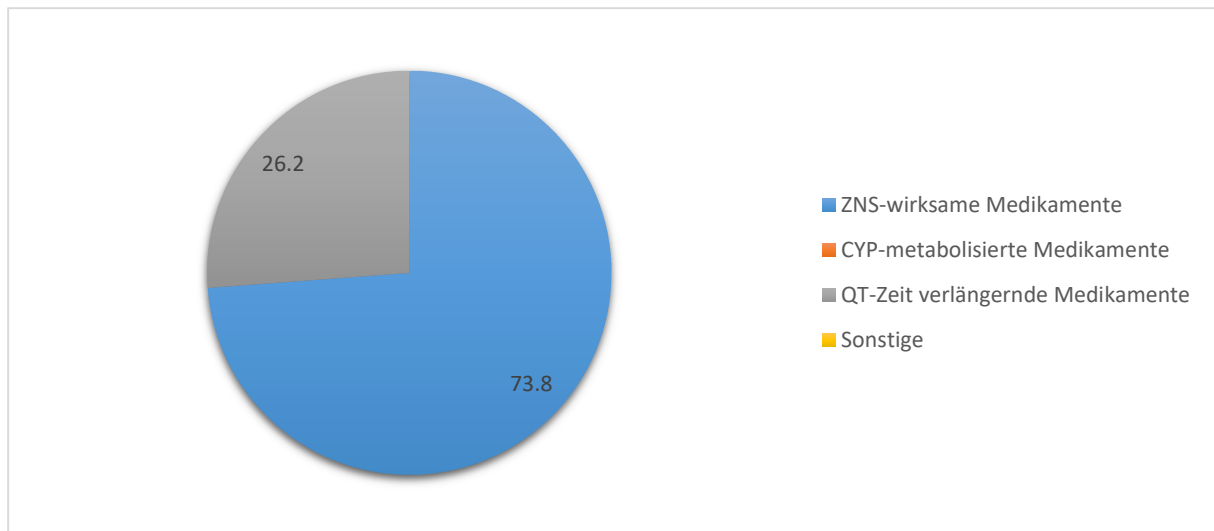


Abbildung 53: Interaktionen von Amantadin in der Entlassmedikation in Prozent (N=44 Interaktionen)

Amantadin kann zu einer QT-Zeit Verlängerung im EKG führen, weshalb es nicht mit QT-Zeit verlängernden Medikamenten kombiniert werden sollte. In der Studie kam diese Interaktion bei den Kombinationen von Amantadin mit Antipsychotika (12,5%, N=32 Patienten bzw. 23,3%, N=30 Patienten) sowie tri- und tetrazyklischen Antidepressiva (12,5%, N=32 Patienten bzw. 13,3%, N=30 Patienten) vor, wie sich Tabelle 29 entnehmen lässt.

3,1% (N=32 Patienten) der mit Amantadin behandelten Patienten in der Studie erhielten in der Aufnahmemedikation gleichzeitig Memantin (Tabelle 29), welches aufgrund einer gegenseitigen Wirkverstärkung vermieden werden sollte. Bei gleichzeitiger Gabe von Anticholinergika, welche bei 3,1% (N=32 Patienten) bzw. 6,7% (N=30 Patienten) der mit Amantadin behandelten Patienten angewendet wurden, kann es zu verstärkten Nebenwirkungen der Anticholinergika kommen (Tabelle 29). [48] Amantadin führt zu einer verminderten Alkoholtoleranz, weshalb eine gleichzeitige Einnahme von Alkohol in der Therapie mit Amantadin vermieden werden sollte. [48] Diuretika interagierten bei 3,1% (N=32 Patienten) der mit Amantadin behandelten Patienten in der Aufnahmemedikation.

Cluster	Interaktionen (<i>erwünscht/nicht erwünscht</i>)	Aufnahme [%] (N=32 Patienten)	Entlassung [%] (N=30 Patienten)
ZNS	Anticholinergika*	3,1	6,7
	<i>Levodopa</i>	93,8	96,7
	Memantin	3,1	-
QT-Zeit	Klasse Ia-Antiarrhythmika	-	-
	Antipsychotika*	12,5	23,3
	Tri-, Tetrazyklische Antidepressiva*	12,5	13,3
	Antihistaminika*	-	-
	Makrolid-Antibiotika	-	-
	Gyrasehemmer*	-	-
	Azol-Antimykotika	-	-
Sonstige	Budipin	-	-
	Indirekt wirkende Sympathomimetika	-	-
	Diuretika*	3,1	-

Tabelle 29: Tabellarische Darstellung der Interaktionen von Amantadin in Aufnahme und Entlassung in Prozent

* Eine Auflistung der verordneten Anticholinergika, Antipsychotika, tri- und tetrazyklischen Antidepressiva, Antihistaminika, Gyrasehemmer sowie Diuretika findet sich in Anhang G (Zuordnung von ATC-Codes zu den Wirkstoffgruppen aus CRF II).

Wie sich Abbildung 54 und Abbildung 55 entnehmen lässt, kam es in der Therapie mit Amantadin hauptsächlich zum Auftreten von internistischen Erkrankungen (54,2%, N=24 Interaktionen bzw. 60,7%, N=28 Interaktionen) und zur Kombination mit weiteren QT-Zeit verlängernden Arzneimitteln (45,8%, N=24 Interaktionen bzw. 39,3%, N=28 Interaktionen) als Kontraindikation. Eine Auflistung der verordneten QT-Zeit verlängernden Arzneimittel findet sich in Anhang G (Zuordnung von ATC-Codes zu den Wirkstoffgruppen aus CRF II).

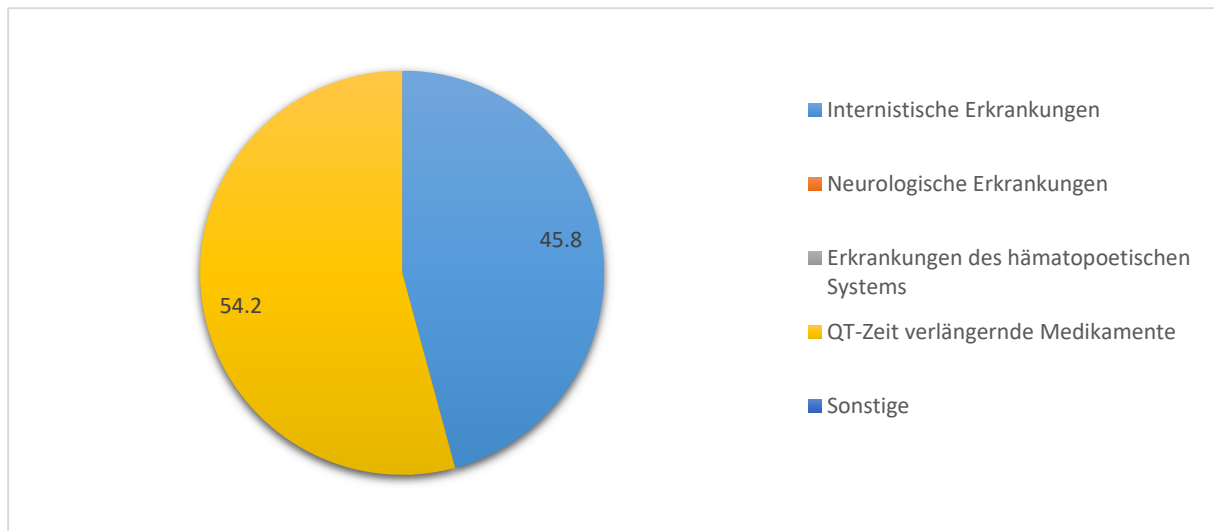


Abbildung 54: Kontraindikationen von Amantadin in der Aufnahmemedikation in Prozent (N=24 Kontraindikationen)

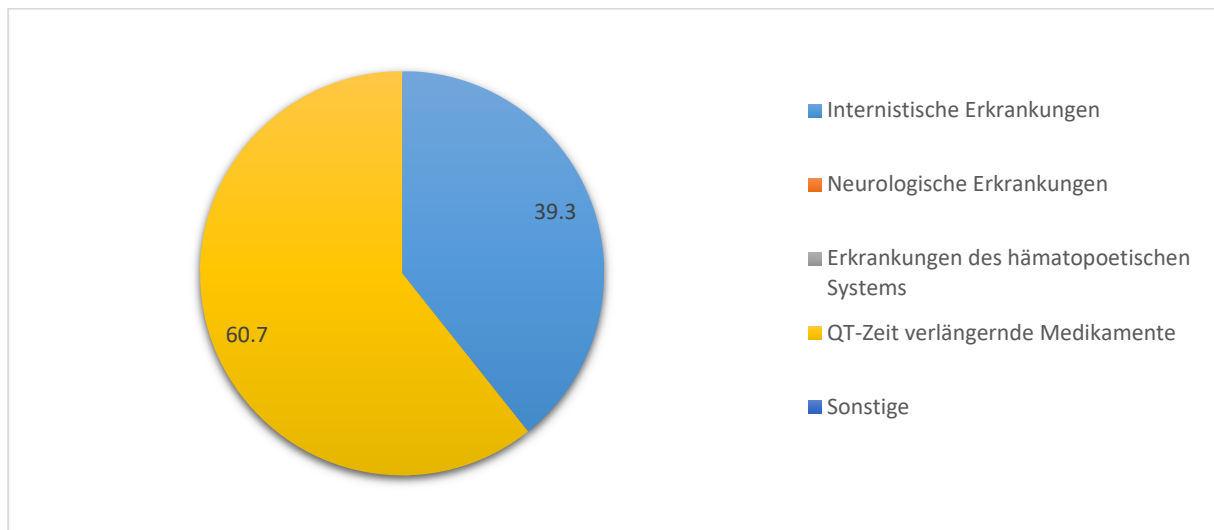


Abbildung 55: Kontraindikationen von Amantadin in der Entlassmedikation in Prozent (N=28 Kontraindikationen)

Aus Tabelle 30 wird ersichtlich, dass schwerwiegende* ventrikuläre Arrhythmien sowie Torsade de Pointes-Arrhythmien in der Vorgeschichte in 15,6% (N=32 Patienten) bzw. 16,7% (N=30 Patienten) der mit Amantadin behandelten Patienten auftraten, Kardiomyopathien und Myokarditiden betrafen 18,8% (N=32 Patienten) bzw. 20,0% (N=30 Patienten) der Patienten.

Cluster	Mögliche Kontraindikationen (absolut/relativ)	Aufnahme [%] (N=32 Patienten)	Entlassung [%] (N=30 Patienten)
Internistisch	<u>Schwere nicht kompensierte Herzinsuffizienz (NYHA IV)</u>	-	-
	<u>Kardiomyopathien und Myokarditiden</u>	18,8	20,0
	<u>AV-Block 2. und 3. Grades</u>	-	-
	<u>Bradykardie</u>	-	-
	<u>Long-QT-Syndrom</u>	-	-
	<u>(Schwerwiegende*) ventrikuläre Arrhythmien oder Torsade-de Pointes Arrhythmien in der Anamnese</u>	15,6	16,7
QT-Zeit verlängernde Arzneimittel	<u>Gleichzeitige Therapie mit Budipin oder anderen QT-Zeit verlängernden Arzneimitteln**</u>	40,6	56,7
Sonstige	<u>Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie</u>	-	-

Tabelle 30: Tabellarische Darstellung der Kontraindikationen von Amantadin in Aufnahme und Entlassung in Prozent

*Nach Fachinformation gilt diese Kontraindikation nur für „schwere“ ventrikuläre Arrhythmien oder „schwere“ Torsade-de Pointes Arrhythmien in der Anamnese. Da keine klare Definition für den Schweregrad einer dieser Erkrankungen vorliegt und diverse Pharmaunternehmen auf Anfrage die Antwort gaben, dass die Beurteilung dessen im Verantwortungsbereich des behandelnden Arztes liegen würde, wurden hier alle in der Anamnese vorliegenden ventrikulären Arrhythmien oder Torsade-de Pointes Arrhythmien der Studienpopulation erfasst.

** Eine Auflistung der verordneten QT-Zeit verlängernden Arzneimittel findet sich in Anhang G (Zuordnung von ATC-Codes zu den Wirkstoffgruppen aus CRF II).

4.3.2.5.2 Budipin

In der Aufnahmemedikation kam es ausschließlich zum Auftreten von CYP-Interaktionen. Wie in Abbildung 56 ersichtlich wird, führt Budipin zu Interaktionen mit CYP-metabolisierten (33,3%, N=3 Interaktionen) und QT-Zeit verlängernden Medikamenten (66,7%, N=3 Interaktionen) in der Entlassmedikation. Eine Auflistung der verordneten QT-Zeit verlängernden Arzneimittel findet sich in Anhang G (Zuordnung von ATC-Codes zu den Wirkstoffgruppen aus CRF II).

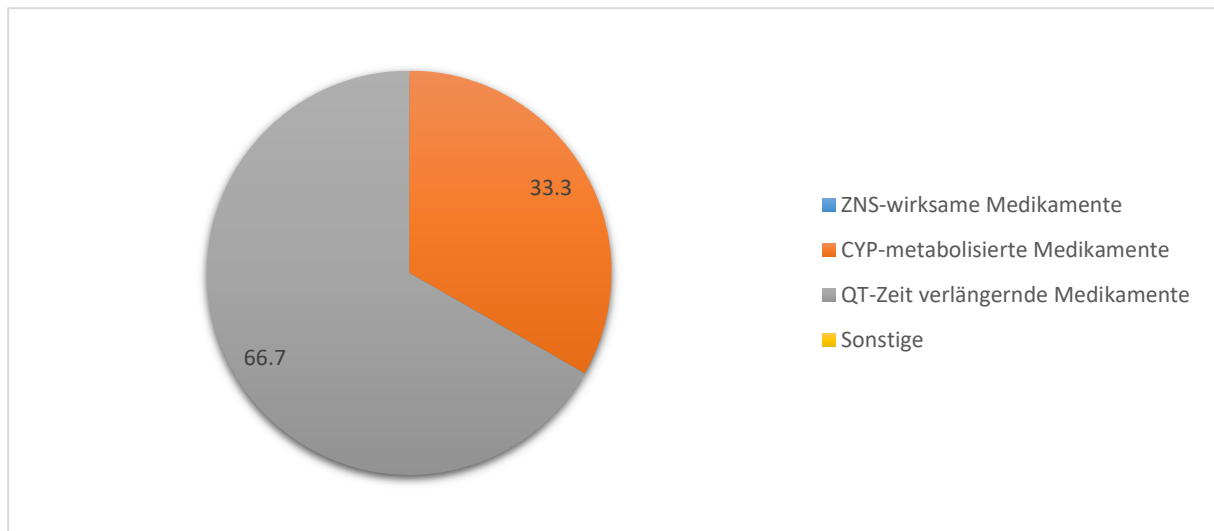


Abbildung 56: Interaktionen von Budipin in der Entlassmedikation in Prozent (N=3 Interaktionen)

Bei 100,0% bzw. 50,0% der mit Budipin behandelten Patienten (N=1 bzw. N=2 Patienten) kam es zu CYP-Interaktionen mit Wirkstoffen, die über CYP2D6 verstoffwechselt werden, wie sich Tabelle 31 entnehmen lässt.

Bei 100% (N=2 Patienten) der mit Budipin behandelten Patienten kam es in der Entlassmedikation zu Interaktionen durch weitere QT-Zeit verlängernde Medikamente. Wie in Tabelle 32 dargestellt, ist die Kombination von Budipin mit weiteren QT-Zeit verlängernden Wirkstoffen aufgrund der Gefahr von lebensbedrohlichen Torsade-de-Pointes Arrhythmien kontraindiziert. Zur Vermeidung solcher Arrhythmien müssen vor und während der Behandlung mit Budipin ähnlich wie bei Amantadin die absoluten Kontraindikationen streng beachtet werden.

Die Kombination mit Domperidon ist wegen elektrophysiologischer Hinweise auf eine Beeinflussung der für die kardiale Repolarisation maßgeblichen Ionenkanäle kontraindiziert. [49]

Cluster	Interaktionen (<i>erwünscht/nicht erwünscht</i>)	Aufnahme [%] (N=1 Patient)	Entlassung [%] (N=2 Patienten)
CYP	CYP2D6-Substrate, z.B. Metoprolol*	100,0	50,0
QT-Zeit	QT-Zeit verlängernde Arzneimittel*	-	100,0

Tabelle 31: Tabellarische Darstellung der Interaktionen von Budipin in Aufnahme und Entlassung in Prozent

* Eine Auflistung der verordneten CYP2D6-Substrate und der verordneten QT-Zeit verlängernden Arzneimittel findet sich in Anhang G (Zuordnung von ATC-Codes zu den Wirkstoffgruppen aus CRF II).

In der Entlassmedikation kam es bei allen der mit Budipin behandelten Patienten zu Interaktionen mit QT-Zeit verlängernden Medikamenten (100%, N=2 Patienten), wie sich Tabelle 32 entnehmen lässt.

Cluster	Mögliche Kontraindikationen (absolut/relativ)	Aufnahme [%] (N=1 Patient)	Entlassung [%] (N=2 Patienten)
Internistisch	<u>Myasthenia Gravis</u>	-	-
	<u>Herzinsuffizienz NYHA IV</u>	-	-
	<u>Kardiomyopathien und Myokarditiden</u>	-	-
	<u>AV-Block 2. und 3. Grades</u>	-	-
	<u>Bradykardie</u>	-	-
	<u>Long-QT-Syndrom</u>	-	-
	<u>(Schwerwiegende) ventrikuläre Arrhythmien oder Torsade-de Pointes Arrhythmien in der Anamnese*</u>	-	-
Neurologisch	<u>Verwirrheitszustände</u>	-	-
QT-Zeit verlängernde Arzneimittel	<u>Kombination mit Amantadin oder anderen QT-Zeit verlängernden Arzneimitteln**</u>	-	100,0
Sonstige	<u>Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie</u>	-	-

Tabelle 32: Tabellarische Darstellung der Kontraindikationen von Budipin in Aufnahme und Entlassung in Prozent

*Nach Fachinformation gilt diese Kontraindikation nur für „schwere“ ventrikuläre Arrhythmien oder „schwere“ Torsade-de Pointes Arrhythmien in der Anamnese. Da keine klare Definition für den Schweregrad einer dieser Erkrankungen vorliegt und diverse Pharmaunternehmen auf Anfrage die Antwort gaben, dass die Beurteilung dessen im Verantwortungsbereich des behandelnden Arztes liegen würde, wurden hier alle in der Anamnese vorliegenden ventrikulären Arrhythmien oder Torsade-de Pointes Arrhythmien der Studienpopulation erfasst.

** Eine Auflistung der verordneten QT-Zeit verlängernden Arzneimittel findet sich in Anhang G (Zuordnung von ATC-Codes zu den Wirkstoffgruppen aus CRF II)

4.3.3 Entwicklung der Interaktions- und Kontraindikationscluster von Aufnahme zu Entlassung

Die Entwicklung der Interaktionscluster von Aufnahme zu Entlassung wird in Abbildung 57 dargestellt. Es zeigt sich, dass die jeweiligen Interaktionscluster in der Aufnahme- sowie der

Entlassmedikation ähnlich stark repräsentiert sind. So haben sich Interaktionen im Bereich der ZNS-wirksamen Medikamente von 165 Interaktionen bei Aufnahme zu 156 Interaktionen bei Entlassung verringert. Trotzdem stellt dieses Interaktionscluster auch in der Entlassmedikation den häufigsten Grund für Interaktionen dar. Die zweit- und dritthäufigsten Interaktionscluster von CYP-metabolisierten Medikamenten und QT-Zeit verlängernden Medikamenten haben von Aufnahme zu Entlassung zugenommen und sind jeweils um sechs Interaktionen angestiegen.

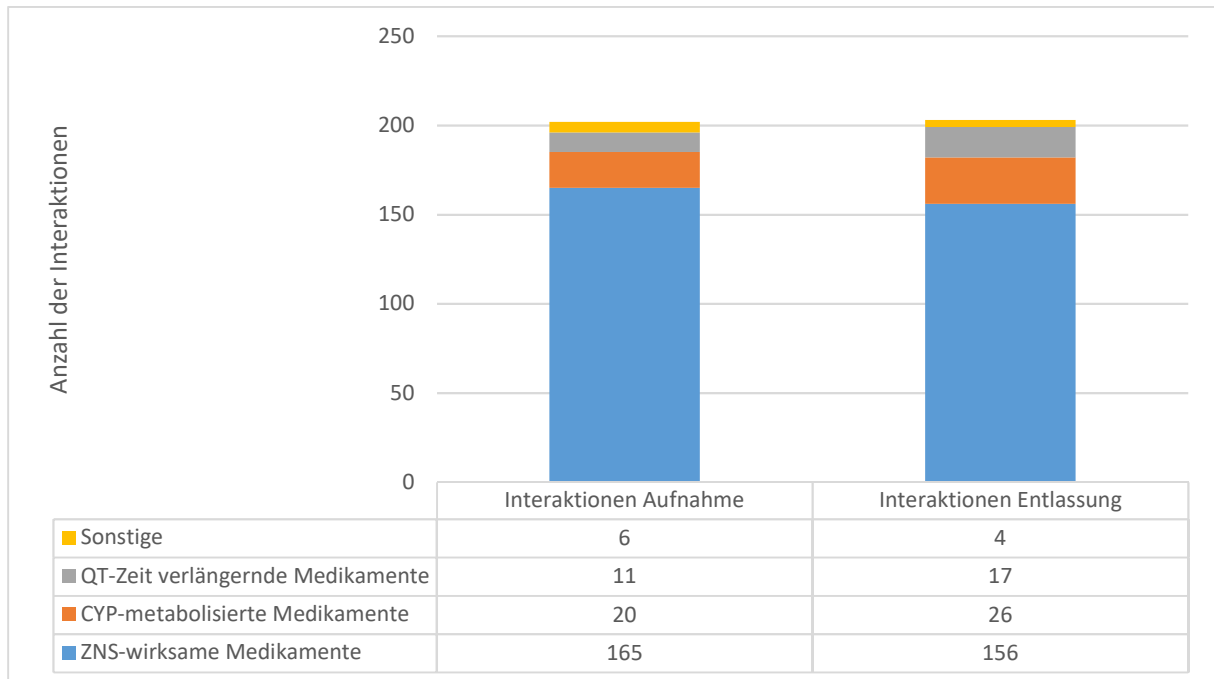


Abbildung 57: Darstellung des Anteils der einzelnen Interaktionscluster bei Aufnahme und Entlassung in absoluten Zahlen

Die Entwicklung der Kontraindikationscluster in Abbildung 58 zeigt eine deutliche Abnahme der Kontraindikationen von Aufnahme zu Entlassung. So haben Kontraindikationen durch internistische Erkrankungen im Therapieverlauf von 158 zu 134 Kontraindikationen abgenommen. Auch die am zweitstärksten vertretene Gruppe der Kontraindikationen durch neurologischen Erkrankungen hat von 69 zu 57 Kontraindikationen abgenommen. Kontraindikationen durch Erkrankungen des hämatopoetischen Systems sowie durch QT-Zeit verlängernde Medikamente sind beiderseits leicht angestiegen (von 48 auf 51 Kontraindikationen bzw. von 13 auf 19 Kontraindikationen).

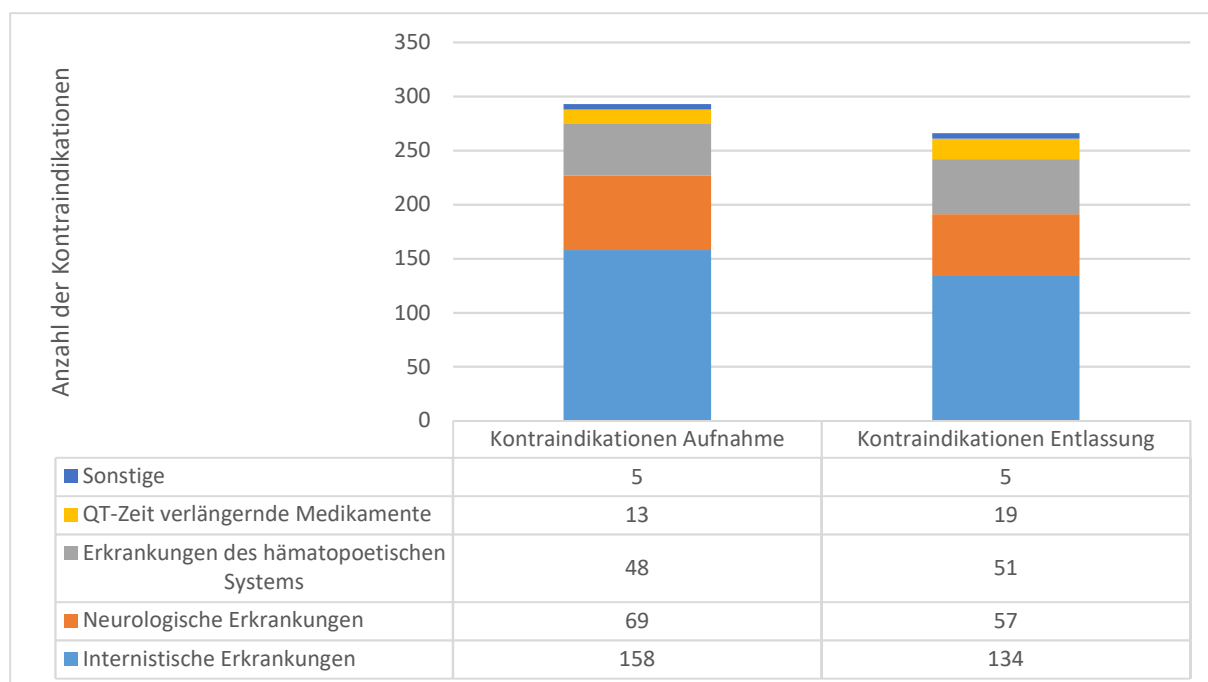


Abbildung 58: Darstellung des Anteils der einzelnen Kontraindikationscluster bei Aufnahme und Entlassung in absoluten Zahlen

5 Diskussion

Die Auswertung der verfügbaren Fachliteratur ergab, dass bislang keine Erhebung zu relevanten Medikationsfehlern in der Pharmakotherapie des Morbus Parkinson existiert. Relevante Studien, welche die Arzneimitteltherapiesicherheit bei Morbus Parkinson untersuchten, thematisierten bisher die Interaktionen mit Nahrungsmitteln, stellten einen Vergleich zwischen der Anzahl der Interaktionen in einer Rehabilitationsklinik und einem Kreiskrankenhaus dar, ermittelten die Erhöhung der Lebensqualität von Parkinson-Patienten durch pharmazeutische Intervention oder untersuchten die Interaktionen zwischen Anti-Parkinson-Medikamenten und bestimmten Arzneistoffgruppen wie Antihypertensiva. [95, 96, 77, 97]

Dies ist somit die bislang erste Studie, die sich zum Ziel gemacht hat, häufige und relevante erwünschte und unerwünschte Interaktionen und Kontraindikationen in der Pharmakotherapie des Morbus Parkinson zu erheben und daraus Optimierungsmöglichkeiten zugunsten einer Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit für die Versorgungsrealität in Deutschland abzuleiten.

Nachfolgend werden das Studiendesign sowie die in der Studie ermittelten Ergebnisse unterteilt nach den Studienergebnissen des CRF Teil I und des CRF Teil II erörtert und diskutiert, um in der Folge Optimierungsmöglichkeiten in Form von Handlungsempfehlungen für eine gesteigerte Arzneimitteltherapiesicherheit in der Pharmakotherapie des Morbus Parkinson abzuleiten.

5.1 Studiendesign

Die Studie wurde nach kritischer Abwägung der Vor- und Nachteile einer prospektiven versus einer retrospektiven Datenerhebung als prospektiv observationale Studie geplant und durchgeführt. Die möglichen Vorteile einer prospektiven Erhebung bestehen darin, fehlende Daten erfragen zu können und durch den Verlauf der Therapieoptimierung ein umfassenderes Bild von den bestehenden Behandlungsproblemen zu erlangen. Zudem stand in der Paracelsus-Elena Klinik, einer auf Parkinson und Bewegungsstörungen spezialisierten Klinik

mit einer jährlichen Rate von ca. 1800 stationär aufgenommenen Parkinson-Patienten, eine große Anzahl an möglichen Studienteilnehmern zur Verfügung.

Eine retrospektive Datenerhebung hätte den Vorteil gehabt, dass die Patientendaten bereits in ihrer Gesamtheit zur Verfügung gestanden hätten. Dies hätte die Wahl der Studienteilnehmer nach den Einschlusskriterien vereinfacht und verhindert, dass Studienteilnehmer nachträglich wieder von der Studie ausgeschlossen werden müssen, weil eines oder mehrere der Einschlusskriterien nicht erfüllt sind oder ein Ausschlusskriterium erfüllt wurde. Beispielsweise sind einige Patienten wieder aus der Studie ausgeschieden, da sich die Diagnose des IPS während des Klinikaufenthaltes nicht bestätigt hat oder weil in der Entlassmedikation weniger als fünf Medikamente verordnet waren, also das Kriterium der Polypharmazie nicht erfüllt war. Somit wäre eine retrospektive Datenerhebung weniger zeitintensiv, aber möglicherweise auch weniger aussagekräftig gewesen.

Für das primäre Studienziel, die relevantesten arzneimittelbezogenen Probleme in der Pharmakotherapie des Morbus Parkinson zu identifizieren, war eine observationale Datenerhebung essentiell. Eine Intervention in den Therapieverlauf hätte die Studienergebnisse in der Entlassmedikation verfälscht. Kritisch angemerkt werden muss jedoch, dass bei einer observationalen Datenerhebung die Möglichkeit einer direkten und unmittelbaren Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit ausbleibt. Erst durch die Entwicklung von Optimierungsmöglichkeiten in der Pharmakotherapie, welche das sekundäre Ziel der Studie darstellen, können zukünftig Patienten von einer erhöhten Arzneimitteltherapiesicherheit profitieren.

Anstelle einer kontinuierlichen Datenerhebung wurde ein Studiendesign mit mehreren Punktprävalenzanalysen, die über den genannten Zeitraum von Juni 2014 bis August 2015 verteilt waren, gewählt. Insgesamt fand die Datenerhebung an 26 Präsenztagen statt. Der Vorteil dieser Vorgehensweise ist, dass ein möglicher Bias durch saisonale Effekte reduziert werden kann. Eine kontinuierliche Datenerhebung über einen kurzen Zeitraum von wenigen Sommer- oder Wintermonaten hätte besonders im Bereich der Komorbiditäten zu einem Bias führen können.

5.2 Studienergebnisse

5.2.1 Ergebnisse aus CRF Teil I

5.2.1.1 Wahl der Studienpopulation

In der gewählten Studienpopulation betrug das Durchschnittsalter 70,2 Jahre und im Median befanden sich die Patienten der Studienpopulation in Stadium IV der Erkrankung nach der Einteilung der Hoehn & Yahr- Beurteilungsskala. 99,2% der Patienten befanden sich zur Therapieoptimierung in der Klinik (Kapitel 4.1). Dies zeigt, dass es sich bei der gewählten Studienpopulation um geriatrische Patienten im weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium handelt, deren Therapie nach Beurteilung der ambulant behandelnden Ärzte bezüglich der klinischen Symptome der Patienten inadäquat eingestellt war und die sich aufgrund dieser Tatsache zur Therapieoptimierung in einer Spezialklinik befanden. Zusätzlich wurde in den Einschlusskriterien festgelegt, dass die Patienten polypharmazeutisch therapiert werden, also mindestens fünf Medikamente in der Entlassmedikation erhalten. Die Patienten in der Studienpopulation erhielten durchschnittlich 8,2 Medikamente in der Aufnahme- und 9,1 Medikamente in der Entlassmedikation (Kapitel 4.2.2).

Folglich wurde hiermit eine Studienpopulation gewählt, bei deren Medikationsplänen durch die Summe an verordneten Medikamenten mit einer Vielzahl an Interaktionen und durch die geriatrisch und Parkinson-bedingt typischerweise auftretenden Komorbiditäten und Behandlungsprobleme mit multiplen Kontraindikationen zu rechnen war. Sinn dieser explizit gewählten Populationsstruktur war, qualitativ und quantitativ möglichst viele Interaktionen und Kontraindikationen zu erfassen und darauf basierend Handlungsempfehlungen abzuleiten, ohne die Ergebnisse mit weniger repräsentativen Patientendaten zu verwässern.

5.2.1.2 Die häufigsten Wirkstoffgruppen in der Parkinson-Medikation und in der Komedikation

Die „Top 3“ der am häufigsten verordneten Wirkstoffklassen nach Kapitel 4.2.1 entsprechen den Erwartungen der Verordnungshäufigkeit in der Parkinson Therapie, da Levodopa (in Kombination mit Entacapon als COMT-Hemmer) und Dopamin-Agonisten zu den gängigsten Parkinson Therapeutika gehören. So gibt der Arzneiverordnungsreport 2015 für das Jahr 2014 an, dass Levodopa-Präparate mit 40% des Verordnungsvolumens die führenden Vertreter der

Parkinsonmittel sind. An zweiter Stelle folgen Dopaminrezeptor-Agonisten mit Pramipexol an der Spitze. COMT-Hemmer und MAO-B-Hemmer wurden in geringerem Umfang verordnet. Die Verordnungen von Anticholinergika waren 2014 weiterhin rückläufig. Diese Trends verdeutlicht auch Abbildung 59, welche die Entwicklung der Verordnungszahlen von Wirkstoffklassen, die in der Parkinson-Therapie zum Einsatz kommen, zwischen den Jahren 2005 und 2014 anzeigt.

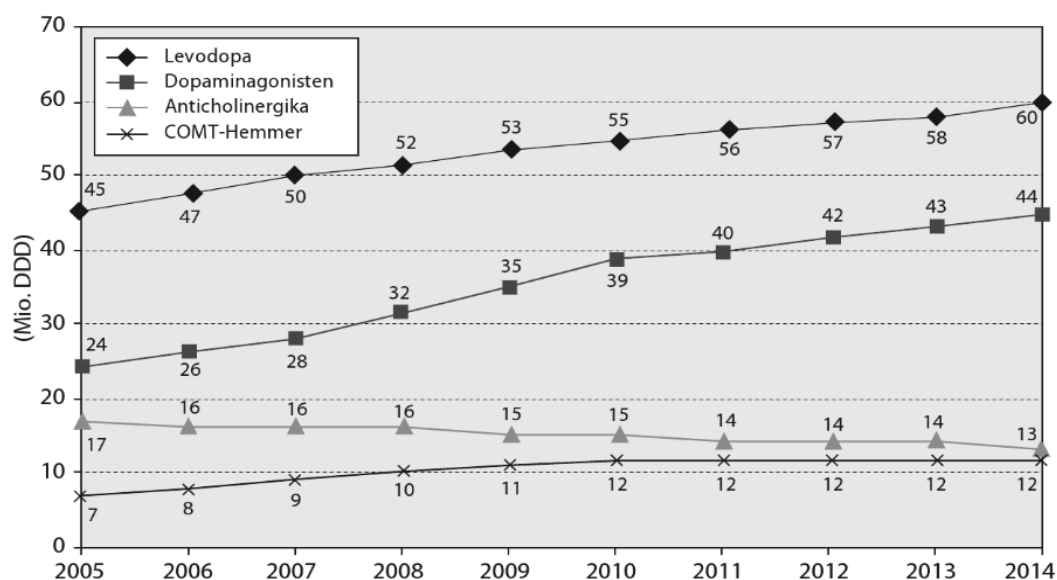


Abbildung 59: Gesamtverordnungen von Parkinsonmitteln von 2005-2014 nach definierten Tagesdosen [5]

Abbildung 60 stellt eine Auswahl der 27 am häufigsten verordneten Arzneimittelgruppen aus dem Arzneiverordnungsreport 2015 im Jahr 2014 dar. Angiotensinhemmstoffe wurden im Jahr 2014 mit 56,7 Mio. Verordnungen am häufigsten verschrieben. Dies entspricht den Daten aus der Komedikation in der Studie. Entsprechend Kapitel 4.2.2 wurden Mittel mit Wirkung auf das Kardiovaskuläre System am häufigsten verschrieben. Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin System machten an dieser Gruppe den größten Anteil aus (52 bzw. 51 Verschreibungen entsprechend Abbildung 24). Am zweithäufigsten wurden in der Studie Mittel mit Wirkung auf das Nervensystem (ohne Parkinson-Medikamente) und in dieser Gruppe Psycholeptika, Psychoanaleptika und Analgetika verschrieben (Abbildung 26). Die Verschreibungshäufigkeit dieser Arzneimittelgruppen findet sich in Abbildung 60 wieder. So sind Analgetika hier mit 41,8 Mio. Verordnungen im Jahr 2014 die am zweithäufigsten verordnete Arzneimittelgruppe. Psycholeptika und Psychoanaleptika befinden sich mit 24,5 Mio. Verordnungen und 23,4 Mio. Verordnungen auf den Rängen 10 und 11 der 2014 am häufigsten verschriebenen Arzneimittelgruppen. Dass Psycholeptika und Psychoanaleptika in der Studie den größten Anteil an der Komedikation mit Wirkung auf das Nervensystem

ausmachen, kann mit den bei Parkinson typischerweise krankheits- und behandlungsbedingt auftretenden psychotischen Erkrankungen erklärt werden. So lagen „andere psychische Störungen“ mit 76,4% auf Platz eins der 20 häufigsten Komorbiditäten in der Studienpopulation (Abbildung 35).

Rang 2014	Arzneimittelgruppe	Verordnungen		Nettokosten		DDD	
		Mio.	% Änd.	Mio. €	% Änd.	Mio.	% Änd.
1	Angiotensinhemmstoffe	56,7	3,4	1615,8	-6,1	8454,1	4,2
2	Analgetika	41,8	5,2	1558,3	4,1	634,0	3,0
3	Antiphlogistika/ Antirheumatika	40,8	-1,8	667,4	3,0	1113,7	-0,1
4	Betarezeptorenblocker	40,8	2,5	594,3	1,3	2282,0	0,6
5	Antibiotika	39,2	-7,0	699,3	-4,4	373,7	-6,7
6	Ulkustherapeutika	32,6	4,4	751,0	3,0	3551,9	9,0
7	Antidiabetika	29,5	0,5	2085,3	6,6	2145,2	1,2
8	Schilddrüsentherapeutika	26,1	5,3	365,9	6,1	1734,2	4,3
9	Antiasthmatika	25,8	0,5	1614,4	3,8	1305,5	1,8
10	Psychoanaleptika	24,5	2,5	1056,8	4,1	1586,8	4,2
11	Psycholeptika	23,4	1,2	930,8	-0,1	562,8	1,1
12	Diuretika	22,0	2,7	394,1	6,3	1902,3	1,0
13	Antithrombotische Mittel	20,8	5,8	1404,3	22,1	1596,2	6,6
14	Lipidsenker	20,2	3,6	533,4	0,1	1960,4	5,3
15	Calciumantagonisten	18,8	2,0	249,9	1,3	2092,6	2,2
16	Ophthalmika	16,9	2,9	656,6	22,2	732,4	2,2
17	Husten- und Erkältungs- präparate	11,3	-15,4	118,4	-11,3	110,4	-12,3
18	Rhinologika	11,2	-1,1	92,3	4,1	284,6	-0,4
19	Sexualhormone	10,6	2,1	351,6	8,0	912,2	1,3
20	Antiepileptika	10,5	5,4	800,5	5,5	384,2	5,6
21	Corticosteroide (dermatologisch)	9,5	2,5	160,3	3,2	303,0	4,1
22	Corticosteroide (systemisch)	8,9	1,8	160,0	4,0	429,8	2,4
23	Herztherapeutika	7,7	-3,9	266,4	7,7	478,6	-5,4
24	Urologika	7,6	4,4	363,3	7,6	635,1	5,5
25	Gichtmittel	7,0	4,4	117,4	14,7	380,8	3,4
26	Antiparkinsonmittel	5,9	2,4	513,8	5,0	154,4	2,1
27	Spasmolytika	5,4	-26,0	75,2	-17,6	76,7	-8,7

Abbildung 60: Auswahl der 27 verordnungsstärksten Arzneimittelgruppen 2014 [5]

5.2.2 Ergebnisse aus CRF Teil II und Ableitung von Handlungsempfehlungen

In der Pharmakotherapie von Parkinson-Patienten in einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium ist aufgrund der Vielzahl an Komorbiditäten und Behandlungsproblemen auch bei einer optimierten Therapie mit möglichen Interaktionen zu rechnen. Da die Anzahl der Medikamente in der Komedikation und in der Parkinson-Medikation von Aufnahme zu

Entlassung gestiegen ist (insgesamt 1041 vs. 1156 verordnete Medikamente, Kapitel 4.2.1 und Kapitel 4.2.2), wäre als logische Konsequenz ebenso mit einem Anstieg der Interaktionen zu rechnen gewesen. Kenntnisse über diese Interaktionen und entsprechende Handlungsoptionen können dazu führen, dass mögliche Interaktionen vermieden, durch Dosisanpassungen abgeschwächt oder -falls dies nicht möglich ist- kalkuliert eingegangen werden, sodass die Anzahl der Interaktionen soweit wie möglich eingeschränkt werden kann. Da die klinische Relevanz der Interaktionen in dieser Studie nicht erfasst wurde, konnten stattgefundenen therapeutische Maßnahmen wie beispielsweise Dosisanpassungen zur Vermeidung der Auswirkung von nicht erwünschten Interaktionen in den dargestellten Daten nicht zu einer Verminderung der Gesamtzahl an Interaktionen führen.

In den folgenden Tabellen werden zu jedem in der Studie eingesetzten Anti-Parkinson Wirkstoff mögliche Folgen und Handlungsempfehlungen zu den zuvor beschriebenen Interaktionen diskutiert. Diese sollen einen schnellen Überblick zur Optimierung der Parkinson-Therapie ermöglichen. Es werden die häufigsten und gravierendsten Interaktionen und Kontraindikationen diskutiert und mögliche Handlungsoptionen erläutert. Unter Umständen kann es auch nötig sein, kalkulierte Risiken im Sinne von möglichen Symptomen entstandener Interaktionen einzugehen. Hier sollte aber eine ärztliche Betreuung sichergestellt werden, durch welche die entsprechenden Parameter überwacht werden und notfalls Gegenmaßnahmen eingeleitet werden können.

In der Pharmakotherapie von Parkinson-Patienten ist ebenso mit multiplen Kontraindikationen zu rechnen. Wie in Kapitel 4.3.3 dargestellt, liegt die Gesamtzahl der Kontraindikationen in der Entlassmedikation unter der Gesamtzahl der Kontraindikationen in der Aufnahmemedikation, was auf das lückenlose Monitoring klinischer Untersuchungen in der Spezialklinik zurückzuführen ist. Jedoch zeigt dies auch, dass selbst bei einer optimierten Therapie Kontraindikationen unvermeidbar sind. Für eine den Kriterien der Arzneimitteltherapiesicherheit entsprechende Pharmakotherapie ist es essentiell, diese zu kennen und im Einzelfall abzuwägen und zu entscheiden, ob Kontraindikationen im Sinne einer Risiko-Nutzen-Abwägung in Kauf genommen werden können. Daher ist es essentiell, diese Maßnahmen publik zu machen und auf relevante Interaktionen und Kontraindikationen hinzuweisen, um die Arzneimitteltherapiesicherheit auch jenseits von spezialisierten Kliniken zu gewährleisten.

Im Bereich der Kontraindikationen können Handlungsempfehlungen nur bedingt abgeleitet werden, da über Kontraindikationen durch Komorbiditäten oder Behandlungsprobleme im

Einzelfall nach strenger Risiko-Nutzen-Abwägung und je nach der Schwere des Krankheitsstandes des Patienten entschieden werden muss. Ob eine Medikation trotz bestehender Kontraindikationen unter entsprechender Überwachung vertretbar ist, gehört hiermit in den Verantwortungsbereich des behandelnden Arztes.

Die nach der Relevanzbeurteilung von Kapitel 3.5 ermittelten besonders relevanten, d.h. deutlich stark repräsentierten Interaktionen werden im nachfolgenden Kapitel mit einem roten Ausrufezeichen hervorgehoben:



5.2.2.1 Levodopa

Cluster	Interaktionen (erwünscht/nicht erwünscht)	Folgen	Handlungsempfehlung	Relevanz
ZNS	Opioide (und Neuroleptika)	Wirkungs- verminderung Levodopa	Ggf. Dosisanpassung Levodopa	
	MAO-A-Hemmer	Hypertensive Krisen bis zwei Wochen nach Absetzen möglich	Zwei Wochen Abstand halten	
	<i>Selektive MAO-B- Hemmer, z.B. Selegilin bis 10 mg/d</i>	Wirkungs- verstärkung Levodopa	Ggf. Dosisanpassung Levodopa	
	Narkosen mit Halothan	Sensibilisierung des Herzens ggb. Sympatho- mimetischen Aminen	Levodopa mindestens acht Stunden zuvor absetzen, sofern nicht Opioide zum Einsatz kommen	
Sonstige	Sympathomimetika	Wirkungs- verstärkung Sympathomimetika	Dosisanpassung Sympathomimetika	
	Gleichzeitige Einnahme mit Eisensulfat haltigen Arzneimitteln	Geringere Resorption Levodopa	Zeitliche Anpassung der Einnahme	

Tabelle 33: Folgen und Handlungsempfehlungen bei Interaktionen mit Levodopa

Eine Kombination von Levodopa mit Opioiden trat in der Studie bei 8,4% bzw. 15,1% der mit Levodopa behandelten Patienten auf. Opioide sowie Neuroleptika führen zu einer Verminderung der Wirkung von Levodopa, während selektive MAO-B-Hemmer die Levodopa-Wirkung verstärken können. Bei Komedikation mit diesen beiden Arzneistoffgruppen kann einer pharmakodynamischen Interaktion daher mit der entsprechenden Dosisanpassung begegnet werden. Bei den in der Parkinson-Therapie „erlaubten“ Neuroleptika handelt es sich um die beiden atypischen Neuroleptika Clozapin und Quetiapin ohne extrapyramidalmotorisches Nebenwirkungsprofil. Die Datenlage für Quetiapin ist weniger evident als für Clozapin, es kommt jedoch „off label“ zum Einsatz. [98, 99, 100]. Bei Clozapin muss jedoch das Risiko der Agranulozytose als Nebenwirkung

beachtet werden, weshalb Clozapin nur kontrolliert unter regelmäßigen Blutbildkontrollen verschrieben werden darf, was dessen Anwendbarkeit einschränkt. [101] Durch die vielfältigen Komorbiditäten und Begleiterscheinungen im psychiatrischen Bereich, mit welchen Parkinson einhergeht, ist es oft unausweichlich, Neuroleptika in der Komedikation zu verordnen. Opioide können in dieser Altersgruppe vielfältige Verschreibungsursachen haben und haben meist eine strenge Indikationsstellung, welche den Einsatz unverzichtbar macht.

Wie in Kapitel 1.3.1 dargestellt, kann es bei Komedikation mit Sympathomimetika zu einer Wirkungsverstärkung der Sympathomimetika kommen. Hier kann eine Dosisreduktion der Sympathomimetika sinnvoll sein.

Einer pharmakokinetischen Interaktion durch gleichzeitige Einnahme mit proteinhaltiger Nahrung oder Eisensulfat haltigen Arzneimitteln kann durch Einhalten eines Abstands von zwei Stunden vor und nach einer eiweißhaltigen Mahlzeit oder der Einnahme von Eisensulfat haltigen Arzneimitteln begegnet werden. Diese Interaktion liegt darin begründet, dass Levodopa große Ähnlichkeiten zu Eiweißmolekülen (Aminosäuren) aus der Nahrung besitzt. Da diese Eiweißmoleküle im Magen-Darm-Trakt von speziellen Transportern aufgenommen werden, kann es aufgrund der begrenzten Kapazität der Transporter bei einer eiweißhaltigen Mahlzeit zu einer unvollständigen Aufnahme des Levodopa kommen, sodass die Wirkstoffspiegel im Blut nicht das zu erwartende Level erreichen. Wirkungsfluktuationen und Wirkverlust können die Folge sein. [102] Eisensulfat-haltige Arzneimittel haben einen ähnlichen Effekt, indem sie durch eine geringere Aufnahme von Levodopa im Magen-Darm-Trakt die maximale Plasmakonzentration und die AUC von Levodopa um 30-50% erniedrigen können. [91]

Vor Narkosen mit Halothan sollte Levodopa nach Möglichkeit 12-48 Stunden vorher abgesetzt werden, da Blutdruckschwankungen und/oder Arrhythmien auftreten können. [91]

Im Bereich der kontraindizierten Komorbiditäten, welche in der Therapie mit Levodopa auftreten können, spielten (schwere) Herz-, Leber-, Nieren- und Bronchialerkrankungen mit 72,3% bzw. 73,0% eine relevante Rolle und gehören ebenso zu typischen altersbedingten Erkrankungen. Wie Kapitel 4.2.2 entnommen werden kann, waren Arzneimittel mit Wirkungen auf das kardiovaskuläre System mit 194 bzw. 192 Verordnungen an der Spitze der Arzneimittelgruppen in der Komedikation.

Psychosen treten im Laufe der Parkinsonerkrankung häufig vergesellschaftet auf, können aber auch separat bestehen oder Symptom der Nebenwirkungen von Parkinsonwirkstoffen sein. Psychosen traten in der Therapie mit Levodopa bei 39,5% bzw. 37,3% der mit Levodopa behandelten Patienten auf. Ebenso sind Psychosen mit 37,8% auf den vorderen Rängen der „Top 20 Behandlungsprobleme“ nach Kapitel 4.2.3. Hinzu kommen altersspezifische psychotische Komorbiditäten. Psychotische Störungen sind mit 76,4% auf Platz eins der häufigsten in der Studie vorhandenen Komorbiditäten, wie sich Kapitel 4.2.3 entnehmen lässt. Dies zeigt, dass eine psychotische Störung häufig vergesellschaftet mit der Parkinsonerkrankung auftreten und dementsprechend oft eine Kontraindikation in der Therapie mit Levodopa darstellt.

(Schwere) Störungen des hämatopoetischen Systems traten bei 40,3% bzw. 40,5% der mit Levodopa behandelten Patienten auf. Störungen des hämatopoetischen Systems kommen altersbedingt häufig vor und können beispielsweise durch eine Eisenmangelanämie auftreten, welche weit verbreitet ist. Die WHO geht von 500 Millionen Menschen weltweit aus, welche von einer Eisenmangelanämie betroffen sind, womit die Eisenmangelanämie die häufigste Mangelkrankung der Menschheit ist. [103]

5.2.2.2 Dopamin-Agonisten

5.2.2.2.1 Pramipexol

Cluster	Interaktionen (erwünscht/nicht erwünscht)	Folgen	Handlungsempfehlung	Relevanz
ZNS	Cimetidin	Verstärkung der Wirkung von Pramipexol	Ggf. Dosisanpassung Pramipexol	
	Amantadin	Verstärkung der Wirkung von Pramipexol	Ggf. Dosisanpassung Pramipexol	
	Sedierende Arzneimittel und Alkohol	Additive Effekte	Ggf. Dosisanpassung	
	Neuroleptika und andere zentral wirksame Dopaminantagonisten	Abschwächung der Wirkung von Pramipexol durch Antagonismus	Gabe von „erlaubten“ Neuroleptika (Clozapin und Quetiapin)	

Tabelle 34: Folgen und Handlungsempfehlungen bei Interaktionen mit Pramipexol

Neuroleptika sowie andere zentral wirksame Dopamin-Antagonisten wie beispielsweise Sulpirid oder Metoclopramid sind kontraindiziert, da sie durch den Antagonismus die Wirksamkeit von Pramipexol oder anderen Dopamin-Agonisten vermindern können, wie bereits in Kapitel 5.2.2.1 beschrieben wurde. Daher sollten sie vermieden werden. Diese Interaktion ist als Klasseneffekt anzusehen, da ein wechselseitiger Antagonismus zwischen Dopamin-Agonisten und Dopamin-Antagonisten vorliegt.

Amantadin hemmt die renale Tubulussekretion, wodurch die Clearance von Pramipexol erniedrigt wird. Als Folge können höhere Wirkspiegel verursacht werden. Dies ist ein Beispiel für eine typische pharmakokinetische Interaktion, welche in der Studie bei 31,8% bzw. 33,3% der mit Pramipexol therapierten Patienten auftrat. Cimetidin, ein H₂-Antihistaminikum, hat den gleichen Effekt. Diesen Interaktionen kann im Bedarfsfall mit einer Dosisanpassung begegnet werden. Des Weiteren muss beachtet werden, dass Pramipexol eine Halbwertszeit von 8-12 Stunden besitzt und ausschließlich renal eliminiert wird, wodurch es bei eingeschränkter Nierenfunktion –je nach Schweregrad- zu erheblicher Akkumulation des Wirkstoffs im Organismus kommen kann. Nach Literaturangaben ist eine Reduktion der Tagesdosis jedoch erst ab einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min. nötig. [91]

Die Interaktion zwischen Pramipexol und sedierenden Arzneimitteln und/oder Alkohol trat sowohl in der Aufnahme- als auch in der Entlassmedikation bei 100% der mit Pramipexol behandelten Patienten auf. Additive Effekte von Pramipexol mit sedierenden Arzneimitteln und/oder Alkohol sind eine typische pharmakodynamische Interaktion. Diese kann die Problematik des Auftretens von Tagesmüdigkeit bis hin zu Schlafattacken unter einer Therapie mit Dopamin-Agonisten weiter verschärfen. Daher ist es wichtig, diese Interaktionen nach Möglichkeit zu vermeiden bzw. durch Dosisanpassung und Beobachtung des Patienten zu kontrollieren. Beim Patienten und im besten Fall auch seinen Angehörigen sollte außerdem Aufklärungsarbeit geleistet werden, um darauf aufmerksam zu machen, dass die möglicherweise auftretenden Schlafattacken das Bedienen von Maschinen, das Autofahren sowie jegliche Tätigkeiten mit Sturz- und Unfallgefahr riskant machen und diese daher besser vermieden werden sollten.

5.2.2.2.2 Ropinirol

Cluster	Interaktionen (erwünscht/nicht erwünscht)	Folgen	Handlungsempfehlung	Relevanz
ZNS	Neuroleptika und andere zentral wirksame Dopamin- Antagonisten	Abschwächung der Wirkung von Ropinirol durch Antagonismus	Gabe von „erlaubten“ Neuroleptika (Clozapin und Quetiapin)	
CYP	CYP1A2- Inhibitoren oder - Induktoren	Verstärkung oder Verminderung der Wirkung	Ggf. Dosisanpassung Ropinirol	
Sonstige	Hormon- Substitutionstherapie	Verstärkung der Wirkung von Ropinirol	Ggf. Dosisanpassung Pramipexol	

Tabelle 35: Folgen und Handlungsempfehlungen bei Interaktionen mit Ropinirol

Da Ropinirol durch das Cytochrom-P450-Isoenzym Cyp1A2 metabolisiert wird, ist es verständlich, dass es zu Interaktionen mit Substanzen kommt, die dieses Enzym hemmen oder induzieren. In der Studie kam es bei 12,5% der in der Aufnahmemedikation mit Ropinirol behandelten Patienten zu Interaktionen mit CYP1A2-Inhibitoren oder –Induktoren. Zu den bekannten Cyp1A2-Inhibitoren zählen u.a. Ciprofloxacin und Fluvoxamin. Cyp1A2-Induktoren sind beispielsweise Tabak, Omeprazol oder Modafinil. [61]

Unter einer Hormonsubstitutionstherapie mit einer hohen Östrogen-Dosis kann es zu einer Wirkungsverstärkung von Ropinirol kommen, der mit einer Dosisanpassung begegnet werden kann. Grund hierfür ist, dass Östrogene eine hohe Plasmaeiweißbindung aufweisen und Ropinirol aus dieser verdrängen können. [104]

5.2.2.2.3 Rotigotin


Cluster	Interaktionen (erwünscht/nicht erwünscht)	Folgen	Handlungsempfehlung	Relevanz
ZNS	Neuroleptika und andere zentral wirksame Dopaminantagonisten	Abschwächung der Wirkung von Rotigotin durch Antagonismus	Gabe von „erlaubten“ Neuroleptika (Clozapin und Quetiapin)	
	Sedativa, Benzodiazepine, Antipsychotika, Antidepressiva, Alkohol	Additive Effekte	Ggf. Dosisanpassung	

Tabelle 36: Folgen und Handlungsempfehlungen bei Interaktionen mit Rotigotin

Interaktionen von Rotigotin mit Sedativa, Benzodiazepinen, Antipsychotika, Antidepressiva oder Alkohol traten bei 47,6% bzw. 59,4% der mit Rotigotin behandelten Patienten auf und können durch additive Effekte die Wirkung von Rotigotin verstärken. Es handelt sich um eine pharmakodynamische Interaktion, welcher durch eine Dosisanpassung entgegengewirkt werden kann. Entsprechende Aufklärungsarbeit zu möglicherweise auftretenden Schlafattacken sollte geleistet und das Bedienen von Maschinen, das Autofahren sowie jegliche Tätigkeiten mit Sturz- und Unfallgefahr vermieden werden.

Wie bei allen Dopamin-Agonisten tritt auch bei Rotigotin der erwähnte Klasseneffekt des wechselseitigen Antagonismus mit Dopamin-Antagonisten wie Neuroleptika oder Metoclopramid auf.

5.2.2.2.4 Piribedil

Cluster	Interaktionen (<i>erwünscht/nicht erwünscht</i>)	Folgen	Handlungsempfehlung
ZNS	Neuroleptika und andere zentral wirksame Dopaminantagonisten	Wirkungsabschwächung von Piribedil durch Antagonismus	Gabe von „erlaubten“ Neuroleptika (Clozapin und Quetiapin)

Tabelle 37: Folgen und Handlungsempfehlungen bei Interaktionen mit Piribedil

In der Therapie mit Piribedil existiert wie bei allen anderen Dopamin-Agonisten auch der Klasseneffekt des wechselseitigen Antagonismus mit Dopamin-Antagonisten. Durch Einsatz der „erlaubten“ Neuroleptika Clozapin oder Quetiapin kann dieser vermieden werden.

5.2.2.2.5 Apomorphin

Cluster	Interaktionen (<i>erwünscht/nicht erwünscht</i>)	Folgen	Handlungsempfehlung	Relevanz
ZNS	Neuroleptika und andere zentral wirksame Dopaminantagonisten	Abschwächung der Wirkung von Apomorphin durch Antagonismus	Gabe von „erlaubten“ Neuroleptika (Clozapin und Quetiapin)	
QT	QT-Zeit verlängernde Arzneimittel	Mögliche QT-Zeit Verlängerung mit Risiko von Torsade-de-Pointes Arrhythmien	Engmaschige EKG- und Elektrolyt-Kontrollen, ggf. Dosisreduktion und sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung	
Sonstige	Antihypertensiva und herzaktive Arzneimittel	Blutdruckabfall	Blutdruckkontrollen und ggf. Dosisanpassung	

Tabelle 38: Folgen und Handlungsempfehlungen bei Interaktionen mit Apomorphin

Interaktionen mit QT-Zeit verlängernden Arzneimitteln traten in der Studie bei 37,5% bzw. 66,7% der mit Apomorphin behandelten Patienten auf. Aufgrund lebensgefährlicher Torsade-de-Pointes Arrhythmien, welche bei Kombination mehrerer QT-Zeit verlängernder Medikamente drohen, sollte diese Interaktion dringend vermieden werden. Es liegt in der Verantwortung des jeweiligen behandelnden Arztes, eine eventuell dringend notwendige

Kombination zu verordnen, wenn eine regelmäßige Kontrolle der QT-Zeit mittels EKG stattfindet, regelmäßige Elektrolyt-Kontrollen erfolgen und zuvor Herzerkrankungen wie das Long-QT-Syndrom ausgeschlossen wurden.

Die Interaktion von Apomorphin mit Antihypertensiva oder herzaktiven Arzneimitteln kann zu einem Blutdruckabfall führen und trat in der Studie bei 37,5% bzw. 50,0% der mit Apomorphin behandelten Patienten auf. Da eine typische Begleiterscheinung des Morbus Parkinson die orthostatische Hypotonie ist und diese nach Kapitel 4.2.3 mit 25,2% auch zu den 20 häufigsten Behandlungsproblemen in der Studie zählte, sollte eine weitere Verstärkung dieser Problematik vermieden werden.

Wie bei allen anderen Dopamin-Agonisten besteht auch bei Apomorphin die erwähnte Interaktion mit Dopamin-Antagonisten.

Absolut kontraindiziert sind bei Apomorphin dementielle Syndrome und Psychosen. Diese sind in der Studie in der Therapie mit Apomorphin zu 25,0% bzw. 16,7% und zu 50,0% bzw. 33,3% aufgetreten. Dementielle Syndrome und Psychosen sind typische Begleiterscheinungen des Morbus Parkinson. Dementielle Entwicklung ist mit 51,18% und Psychosen sind mit 37,8% auf den vorderen Rängen der „Top 20 Behandlungsprobleme“ nach Kapitel 4.2.3. Hinzu kommen altersspezifische dementielle und psychotische Komorbiditäten. Psychotische Störungen sind mit 76,4% auf Platz eins der häufigsten in der Studie vorhandenen Komorbiditäten wie sich Kapitel 4.2.3 entnehmen lässt. Demenz befand sich mit 17,3% ebenfalls unter den 20 häufigsten Komorbiditäten. Dies zeigt, dass sowohl eine Demenz als auch eine psychotische Störung häufig vergesellschaftet mit der Parkinsonerkrankung auftreten und dementsprechend oft eine Kontraindikation in der Therapie mit Apomorphin darstellen.

5.2.2.3 COMT-Hemmer

5.2.2.3.1 Entacapon


Cluster	Interaktionen (<i>erwünscht/nicht erwünscht</i>)	Folgen	Handlungsempfehlung	Relevanz
ZNS	MAO-A-Hemmer, Trizyklische Antidepressiva, Noradrenalin- Wiederaufnahmehem- mer und Substanzen, die durch COMT metabolisiert werden	Mögliche Beeinflussung der Pharmakokinetik mit Verstärkung der Wirkung	Vorsichtige Kombination nur unter Beobachtung, da nur begrenzte Erfahrungen vorliegen	
	Selegilin > 10 mg/d	-	-	
CYP	CYP2C9-Substrate, z.B. Warfarin	Verstärkung der Wirkung der CYP2C9-Substrate	Engmaschige Kontrolluntersuchunge n, z.B. Kontrolle der INR-Werte, ggf. Dosisanpassung	
Sonstige	Eisenpräparate	Abschwächung der Wirkung durch Bildung von Chelatkomplexen	Im zeitlichen Abstand von 2-3 Stunden einnehmen	

Tabelle 39: Folgen und Handlungsempfehlungen bei Interaktionen mit Entacapon

Über die klinische Anwendung von Entacapon zusammen mit der Wirkstoffgruppe der MAO-A-Hemmer, Trizyklischen Antidepressiva, Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und Substanzen, die durch COMT metabolisiert werden, liegen bisher nur begrenzte Erfahrungen vor. Bei der Gabe derartiger Substanzen zusammen mit Entacapon ist Vorsicht geboten. [105] Interaktionen zwischen Entacapon und Wirkstoffen dieser Arzneimittelgruppen traten in der Studie bei 8,7% bzw. 11,9% der mit Entacapon behandelten Patienten auf. Der MAO-B-Hemmer Selegilin darf mit einer Maximaldosis von 10 mg pro Tag gleichzeitig angewendet werden.

Bei Entacapon handelt es sich um einen Cyp2C9-Inhibitor. [91, 61] Cyp2C9-Inhibitoren interagieren mit Substanzen, welche Cyp2C9 Substrate sind, also durch dieses Enzym metabolisiert werden. Cyp2C9 Substrate sind beispielsweise Warfarin, NSAR wie Diclofenac und Ibuprofen, blutzuckersenkende Sulfonylharnstoffe wie Tolbutamid oder Glibenclamid, AT1-Antagonisten (Sartane) wie Losartan oder Irbesartan, aber auch Amitriptylin, Celecoxib,

Fluoxetin, Fluvastatin, Tamoxifen, Torasemid oder Rosiglitazon. [61, 106] Während eine Erhöhung der Blutspiegel von Ibuprofen oder Diclofenac durch solch eine pharmakokinetische Interaktion keine große Gefahr für die Arzneimitteltherapiesicherheit darstellt, können geringfügige Erhöhungen der Blutspiegel von Warfarin beispielsweise lebensgefährlich werden. Warfarin ist ein zur Antikoagulation eingesetztes Cumarin-Derivat, auch als Vitamin-K-Antagonist bekannt. Während Warfarin in den USA sehr gebräuchlich ist, wird in Europa vorwiegend das Cumarin-Derivat Phenprocoumon eingesetzt. Problematisch ist die geringe therapeutische Breite von Warfarin, wodurch ein Risiko für innere Blutungen besteht, wenn es durch eine gleichzeitige Einnahme von Entacapon zu einer Hemmung des verstoffwechselnden Enzymsystems kommt. Gemessen werden kann dies über eine Bestimmung des INR-Wertes, welcher durch den Einfluss von Entacapon erhöht sein kann. [91, 107, 108] In einer Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass Entacapon durch diese pharmakokinetische Interaktion lediglich zu einem geringfügig höheren Blutspiegel von R-Warfarin führt. [109] Die AUC von R-Warfarin war im Mittel um 18% erhöht. Die INR-Werte erhöhten sich bei den Probanden in der Studie im Mittel um 13%. Beim pharmakologisch potenteren S-Enantiomer des racemischen Gemischs von Warfarin konnte kein pharmakokinetischer Effekt festgestellt werden, weshalb die Interaktion als wahrscheinlich nicht klinisch relevant und die Gabe von Warfarin in der Parkinson-Therapie mit Entacapon als sicher eingestuft wurde. [109] Die EMA empfiehlt unter Berufung auf diese Studie eine Kontrolle der INR-Werte zu Beginn der Behandlung mit Entacapon bei Patienten, welche Warfarin erhalten. [105] Interaktionen mit CYP2C9-Substraten traten in der Studie bei 34,8% bzw. 54,8% der mit Entacapon therapierten Patienten auf.

Aufgrund seines Wirkungsmechanismus kann Entacapon den Metabolismus von Arzneimitteln, die eine Katecholgruppe enthalten, beeinflussen und ihre Wirkung verstärken. Bei Patienten, die mit Wirkstoffen behandelt werden, welche durch das Enzym COMT metabolisiert werden, wie z.B. Rimiterol, Isoprenalin, Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Dobutamin, Alpha-Methyldopa und Apomorphin, ist Entacapon daher mit Vorsicht anzuwenden. [105]

Da Entacapon im Magen-Darm-Trakt Chelatkomplexe mit Eisen bilden kann, welche die Wirksamkeit von Entacapon herabsetzen, sollten Eisenpräparate mit einem zeitlichen Abstand von zwei bis drei Stunden eingenommen werden. [105]

5.2.2.3.2 Tolcapon

Cluster	Interaktionen (<i>erwünscht/nicht erwünscht</i>)	Folgen	Handlungsempfehlung
ZNS	COMT-Substrate	Mögliche Beeinflussung der Pharmakokinetik	Kontrolle der jeweiligen Plasmaspiegel, ggf. Dosisanpassung
	Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer	Verstärkte Nebenwirkungen möglich	Ggf. Dosisanpassung
CYP	CYP2C9-Substrate, z.B. Warfarin	Wirkungsverstärkung der CYP2C9-Substrate, z.B. Warfarin	Kontrolle der INR-Werte zu Beginn, ggf. Dosisanpassung

Tabelle 40: Folgen und Handlungsempfehlungen bei Interaktionen mit Tolcapon

Bei gleichzeitiger Therapie von Tolcapon mit COMT-Substraten wie α -Methyldopa, Apomorphin oder Dobutamin wird empfohlen, die jeweiligen Plasmaspiegel zu kontrollieren, da eine Beeinflussung der Pharmakokinetik nicht ausgeschlossen werden kann.

In Kombination mit Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern wie Desipramin, Maprotilin oder Venlafaxin können verstärkte Nebenwirkungen auftreten. Dieser Effekt beruht auf der Beeinflussung des Katecholamin-Stoffwechsels mit möglichen Auswirkungen auf Blutdruck und Pulsfrequenz. [110]

Aufgrund der Affinität von Tolcapon zu CYP2C9 besteht die Möglichkeit einer Interaktion mit Wirkstoffen, deren Clearance von der Metabolisierung durch CYP2C9 abhängig ist. Dies betrifft CYP2C9-Substrate wie Warfarin, weshalb zu Beginn der Therapie mit Tolcapon die Gerinnungswerte wie der INR-Wert kontrolliert werden und bei Bedarf eine Dosisanpassung vorgenommen werden sollte. [110]

5.2.2.4 MAO-B-Hemmer

5.2.2.4.1 Selegilin

Cluster	Interaktionen (<i>erwünscht/nicht erwünscht</i>)	Folgen	Handlungsempfehlung
ZNS	<i>Levodopa</i>	Wirkungsverstärkung	Ggf. Dosisanpassung
	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	Gefahr eines Serotonin-Syndroms	Kontraindiziert; engmaschige Überwachung, ggf. Dosisreduktion und sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung
	MAO-Hemmer		
	Pethidin, Tramadol oder andere Opioide		
	Serotonin-Agonisten		
	Venlafaxin		
	Trizyklische Antidepressiva		
	Dopamin	Risiko einer hypertensiven Reaktion	Bei einer Selegilin-Einnahme innerhalb der letzten zwei Wochen sollte Dopamin nur mit Vorsicht und unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden
	Amantadin und Anticholinergika	Verstärkung der Nebenwirkungen von Selegilin	Ggf. Dosisanpassung
Sonstige	Sympathomimetika	Wirkungsverstärkung der Sympathomimetika	Ggf. Dosisanpassung Sympathomimetika
	Orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie	Verstärkung der Wirkung und Nebenwirkungen von Selegilin durch eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Selegilin um ein Vielfaches	Ggf. Dosisanpassung

Tabelle 41: Folgen und Handlungsempfehlungen bei Interaktionen mit Selegilin

Die Kombination mit weiteren MAO-Hemmern stellt eine Kontraindikation dar. Wegen der Gefahr eines lebensbedrohlichen Serotoninsyndroms dürfen nicht mehrere Wirkstoffe gleichzeitig eingenommen werden, die zu einer Anhebung der Serotonin-Konzentration im

synaptischen Spalt der Nervenzellen führen können. Es werden drei Gruppen von Symptomen unterschieden: [111]

- autonom-vegetative Symptome: z.B. Blutdruckanstieg, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen,
- Symptome einer zentralnervösen Erregung: z.B. Unruhe, Halluzinationen, Störungen des Bewusstseins und
- neuromuskuläre Symptome: z.B. Tremor, Krämpfe, Myoklonie.

Ein akutes Serotoninsyndrom kann neben ausgeprägten hypertensiven Krisen und Tachykardien bis hin zum vollständigen kardiogenen Schock führen. [112, 113] Die MAO-B-Hemmer Selegilin und Rasagilin blockieren den Abbau des Serotonins, was zum Anstieg der Serotonin-Konzentration führen kann. Weitere MAO-Hemmer sind die Antidepressiva Tranylcypromin (irreversibel) und Moclobemid (reversibel). [114] Die U.S. Food & Drug Administration (FDA) warnt zudem vor dem Antibiotikum Linezolid und dem Farbstoff Methylenblau, der bei Methämoglobinämie eingesetzt wird. Beide sind reversible MAO-Hemmer. [115] Die gleiche Gefahr besteht bei Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) wie Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Fluvoxamin oder Sertralin, welche die Wiederaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt hemmen und so zu einem Anstieg der Neurotransmitter-Konzentration führen. [112] Die Kombination eines Monoaminoxidase-(MAO-) Hemmers mit einem Opioid ist ebenfalls kontraindiziert, obwohl diese Interaktion mit der Gefahr eines Serotoninsyndroms nur für Pethidin eindeutig nachgewiesen wurde. Daher gilt die allgemeine Empfehlung, einen MAO-Hemmer mindestens zwei Wochen vor einer Opioid Therapie abzusetzen [116] Serotonin-Agonisten, zu welchen die in der Migränetherapie eingesetzten Triptane gehören, die den 5-HT₁-Rezeptor direkt stimulieren und Venlafaxin, ein selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), sind aus den gleichen Gründen kontraindiziert. [117] Es wird ebenfalls empfohlen, MAO-Hemmer zwei Wochen vor Einnahme von Venlafaxin abzusetzen. [118] Bei Triptanen wird das Risiko der Entwicklung eines Serotonin-Syndroms in Kombination mit weiteren serotonergen Wirkstoffen generell als eher niedrig eingeschätzt. [119] Die Kombination von Selegilin mit Trizyklischen Antidepressiva wie Amitriptylin, Doxepin, Imipramin oder Opipramol stellt eine Interaktion dar, bei der es zum Serotonin-Syndrom und hypertensiven Krisen kommen kann.

Sympathomimetika wie Dobutamin, Etilefrin, Fenoterol, Methylphenidat, Midodrin, Oxymetazolin, Terbutalin oder Salmeterol können zusammen mit Selegilin ebenso zu hypertensiven Krisen führen. [120]

Östrogene aus oralen Kontrazeptiva oder in der Hormonersatztherapie haben eine hohe Affinität zum Plasmaeiweiß und können Selegilin aus der Plasmaeiweiß-Bindung verdrängen. Diese pharmakokinetische Interaktion kann eine starke Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Selegilin und somit einen Anstieg des Wirkspiegels und der Nebenwirkungen von Selegilin zur Folge haben.

Da Amantadin und Anticholinergika die Wirkung von Selegilin verstärken, kann es ebenso zu einer Zunahme der Nebenwirkungen kommen, welche ggf. durch eine Dosisanpassung gemindert werden können.

5.2.2.4.2 Rasagilin


Cluster	Interaktionen (<i>erwünscht/nicht erwünscht</i>)	Folgen	Handlungsempfehlung	Relevanz
ZNS	Andere MAO-Hemmer	Gefahr eines Serotonin-Syndroms	Kontraindiziert; engmaschige Überwachung, ggf. Dosisreduktion und sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung	
	SSRI, Tri- und Tetrazyklische Antidepressiva			
	Entacapon			Erhöhte Clearance von Rasagilin
CYP	Starke CYP1A2-Hemmer, z.B. Ciprofloxacin oder CYP1A2-Induktoren, z.B. Rauchen	Wirkungsverstärkung bzw. -verminderung	Ggf. Dosisanpassung	

Tabelle 42: Folgen und Handlungsempfehlungen bei Interaktionen mit Rasagilin

Analog zu Selegilin kann es bei Rasagilin in Kombination mit SSRI, tri- und tetrazyklischen Antidepressiva zum lebensgefährlichen Serotonin-Syndrom kommen. Nur unter engmaschiger Überwachung mit einer Dosisanpassung (falls nötig) und nur nach strenger Risiko-Nutzen-Abwägung sollten die von dieser Interaktion ausgehenden Risiken bewusst

eingegangen und in Kauf genommen werden. In der Studie kam es bei 20,7% bzw. 25,4% der mit Rasagilin behandelten Patienten zu Interaktionen mit SSRI oder tri- und tetrazyklischen Antidepressiva.

Entacapon erhöht die Clearance von Rasagilin um 28%. Diese Interaktion, welche bei 24,1% bzw. 19,2% der mit Rasagilin behandelten Patienten auftrat, sollte bei der Dosierung beachtet werden. [42]

Starke CYP1A2-Hemmer können zu einem Plasmaspiegelanstieg von Rasagilin führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Rasagilin und Ciprofloxacin, welches ein starker CYP1A2-Hemmer ist, nimmt die AUC beispielsweise um 83% zu. [121] Ein weiterer starker CYP1A2-Hemmer ist das SSRI Fluvoxamin. [101] Auch CYP1A2-Induktoren können interagieren, indem sie zu einer Verminderung des Plasmaspiegels von Rasagilin führen. Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, welche im Tabakrauch enthalten sind, gehören zu den wichtigsten CYP1A2-Induktoren, sodass bei einer Änderung des Rauchverhaltens des Patienten die Dosierung von Rasagilin entsprechend adaptiert und anhand der Plasmaspiegel überprüft werden sollte. [101, 121, 122] Einige Lebensmittel können ebenfalls CYP1A2-induzierend wirken, z.B. Kohlgemüse wie Rosenkohl oder Brokkoli. Bei einem regelmäßigen und täglichen Verzehr können sie klinisch relevante Effekte bezüglich der CYP1A2-Induktion haben. [122]

5.2.2.5 NMDA-(Rezeptor)-Antagonisten

5.2.2.5.1 Amantadin



Cluster	Interaktionen (erwünscht/nicht erwünscht)	Folgen	Handlungsempfehlung	Relevanz
ZNS	Anticholinergika	Verstärkte Nebenwirkungen der Anticholinergika möglich	Dosisreduktion bzw. Ausschleichen	
	Alkohol	Herabgesetzte Alkoholtoleranz	Dosisreduktion Alkohol	
	<i>Levodopa</i>	Gegenseitige Wirkungsverstärkung	Ggf. Dosisanpassung	
	Memantin	Verstärkung der Wirkung und Nebenwirkungen von Amantadin	Ggf. Dosisanpassung	
QT-Zeit	Klasse Ia-Antiarrhythmika	Mögliche QT-Zeit Verlängerung mit Risiko von Torsade-de-Pointes Arrhythmien	Kontraindiziert; engmaschige EKG- und Elektrolyt-Kontrollen, ggf. Dosisreduktion und sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung	
	Antipsychotika			
	Tri-, Tetrazyklische Antidepressiva			
	Antihistaminika			
	Makrolid-Antibiotika			
	Gyrasemmer			
	Azol-Antimykotika			
	Budipin			
Sonstige	Indirekt wirkende Sympathomimetika	Verstärkung der Wirkung und Nebenwirkungen von Amantadin	Ggf. Dosisanpassung	
	Diuretika	Reduktion der Plasmaclearance von Amantadin	Ggf. Dosisanpassung	

Tabelle 43: Folgen und Handlungsempfehlungen bei Interaktionen mit Amantadin

Amantadin kann zu einer QT-Zeit Verlängerung im EKG führen, weshalb es nicht mit weiteren QT-Zeit verlängernden Medikamenten kombiniert werden sollte. [123] In der Studie kam es bei 12,5% bzw. 23,3% der mit Amantadin behandelten Patienten zu Interaktionen mit Antipsychotika und bei 12,5% bzw. 13,3% der mit Amantadin behandelten Patienten zu Interaktionen mit tri- und tetrazyklischen Antidepressiva. Durch die schwerwiegende Nebenwirkung der QT-Zeit Verlängerung kann es zu gefährlichen Torsade-de-Pointes Arrhythmien kommen. [67] Durch die Schwere dieser Interaktion ist die Kombination von Amantadin mit QT-Zeit verlängernden Medikamenten, zu denen auch der NMDA-Antagonist Budipin gehört, kontraindiziert. Aufgrund der kardialen Nebenwirkung von Amantadin gehören eine schwere nicht kompensierte Herzinsuffizienz (NYHA IV), Kardiomyopathien und Myokarditiden, AV-Block Grad II und II, Bradykardie, schwerwiegende ventrikuläre Arrhythmien und Torsade-de-Pointes Arrhythmien in der Vorgeschichte sowie das Long-QT-Syndrom zu den absoluten Kontraindikationen. In der Studie hatten 18,8% bzw. 20,0% der mit Amantadin behandelten Patienten Kardiomyopathien oder Myokarditiden und bei 15,6% bzw. 16,7% der mit Amantadin behandelten Patienten gab es (schwerwiegende) ventrikuläre Arrhythmien oder Torsade-de-Pointes Arrhythmien in der Anamnese. Ebenso absolut kontraindiziert ist eine Verminderung von Kalium und Magnesium im Blut. Ursächlich hierfür ist, dass eine Hypokaliämie sowie eine Hypomagnesiämie in den Zellen zu einer verstärkten Erregbarkeit der Zellmembrane und somit zu einer erhöhten Neigung von Arrhythmien in den Vorhöfen und den Herzkammern führen können. [124] Meist ist die Entstehung einer Torsade de Pointes-Arrhythmie multifaktoriell bedingt, weshalb eine Hypokaliämie oder eine Bradykardie pathophysiologisch begünstigend wirken können und bei einer Einnahme von Amantadin ausgeschlossen werden sollten. [63]

Die Kombination von Memantin und Amantadin sollte vermieden werden, da beide Substanzen chemisch verwandte NMDA-Antagonisten sind und sich in der Wirkung verstärken können. Es kann zu einer pharmakotoxischen Psychose kommen. [125] Ähnlich wirkungsverstärkend sind indirekt wirkende Sympathomimetika. Es kommt zu einer Verstärkung der zentralen Wirkung von Amantadin. [48] Bei gleichzeitiger Gabe von Anticholinergika kann es zu verstärkten Nebenwirkungen der Anticholinergika kommen.

Amantadin führt zu einer verminderten Alkoholtoleranz, weshalb eine gleichzeitige Anwendung von Alkohol mit Amantadin vermieden werden sollte. Daneben kann es zu Unverträglichkeitsreaktionen, wie Bauchschmerzen, Übelkeit oder Hypotonie bei gleichzeitiger Anwendung mit Alkohol kommen. [126]

Diuretika vom Typ der Kombination Triamteren/Hydrochlorothiazid können die Plasmaclearance von Amantadin reduzieren, was zu toxischen Plasmakonzentrationen führen kann. Eine gleichzeitige Anwendung sollte daher unterbleiben. [48, 127] Zudem können Diuretika den Elektrolythaushalt im Körper verschieben. Hierbei kann es besonders zu Schwankungen des Kaliumspiegels kommen. Kaliumretinierende Diuretika wie Triamteren können zu einem Anstieg des Kaliumspiegels führen, während Hydrochlorothiazid zu massiven Kaliumverlusten beitragen kann.

5.2.2.5.2 Budipin

Cluster	Interaktionen (<i>erwünscht/nicht erwünscht</i>)	Folgen	Handlungsempfehlung
ZNS	CYP2D6-Substrate, z.B. Metoprolol	Wirkungsverstärkung der CYP2D6- Substrate	Dosisreduktion der CYP2D6-Substrate
QT-Zeit	QT-Zeit verlängernde Arzneimittel	Mögliche QT-Zeit Verlängerung mit Risiko von Torsade- de- Pointes Arrhythmien	Kontraindiziert; engmaschige EKG- und Elektrolyt- Kontrollen, ggf. Dosisreduktion und sorgfältige Risiko- Nutzen-Abwägung

Tabelle 44: Folgen und Handlungsempfehlungen bei Interaktionen mit Budipin

Budipin interagiert mit Wirkstoffen, die über CYP2D6 verstoffwechselt werden. Aus diesem Grund sollte bei gleichzeitiger Gabe von Budipin die Dosis der Wirkstoffe, welche ebenfalls über CYP2D6 verstoffwechselt werden, reduziert werden. Da es sich um eine wechselseitige pharmakokinetische Interaktion handelt, kann auch ein Anstieg der Budipinkonzentration mit Verstärkung der Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden. [128] Der Beta-Blocker Metoprolol ist ein typisches Substrat von CYP2D6 [61] und wird nahezu ausschließlich über dieses Isoenzym abgebaut. Gleichzeitig hemmt Metoprolol CYP2D6, wodurch Interaktionen mit anderen Substraten von CYP2D6 möglich sind. [129] Unter Budipin wurde die AUC von Metoprolol um 70% erhöht. [49] Weitere Substrate von CYP2D6 sind neben Metoprolol beispielsweise die Beta-Blocker Propranolol, Carvedilol und Timolol, aber auch Antidepressiva wie Amitriptylin, Venlafaxin, Paroxetin, Fluoxetin oder Antipsychotika wie Risperidon oder Haloperidol. [61]

Ähnlich wie Amantadin kann auch Budipin zu einer Verlängerung der QT-Zeit führen, weshalb Budipin nicht mit weiteren QT-Zeit verlängernden Wirkstoffen kombiniert werden sollte. EKG-Kontrollen sowie ein Ausgleich der Elektrolyte müssen unbedingt erfolgen. Treten Palpitationen, Schwindel, Synkopen und/oder QT-Zeit-Verlängerungen auf, muss Budipin sofort abgesetzt werden. [128]

2001 kam es zu einer Vertriebsbeschränkung von Budipin aufgrund von Fallberichten, dass diese Vorsichtsmaßnahmen nicht immer ausreichend Beachtung finden. [128] Seitdem kann Budipin nur noch von Ärzten verordnet werden, die sich schriftlich verpflichten, die Vorsichtsmaßnahmen präzise einzuhalten. [128]

5.2.3 Zusammenfassende Diskussion der relevantesten Studienergebnisse

Aus der Studie ergibt sich, dass im Therapieverlauf von Parkinson mit einer Vielzahl an Interaktionen zu rechnen ist. Bedingt durch die Auswahl der Studienpopulation wurden für ein spätes Stadium der Parkinson Therapie typische Medikationen untersucht. Durch eine Medikationsanalyse auf der Grundlage der Fachinformationen der Hersteller konnten so im Therapieverlauf häufig auftretende Interaktionen herausgefiltert werden. Die hieraus abgeleiteten Handlungsempfehlungen können, bezogen auf ein breiteres Patientenkollektiv, somit direkt zu einer Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei der Parkinson Therapie in der gesamten Versorgungsbreite beitragen.

Es konnte nachgewiesen werden, dass bei einer Therapie mit Levodopa häufig mit Interaktionen mit Opioiden zu rechnen ist. Dies ist insbesondere relevant, da Levodopa bei nahezu allen Patienten (93,7% bzw. 99,2% mit N = 127 Patienten) in der Therapie angewendet wurde.

Weiterhin hat die Studie ergeben, dass eine zusätzliche Therapie mit Entacapon häufig zu Interaktionen mit MAO-A-Hemmern, Trizyklischen Antidepressiva, Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern und Substanzen, die durch COMT metabolisiert werden, sowie mit CYP2C9-Substraten, wie z.B. Warfarin, geführt haben. Bezogen auf das untersuchte Patientenkollektiv sind etwa ein Drittel (36,2% bzw. 33,1% mit N = 127 Patienten) aller Patienten mit Entacapon behandelt worden.

Bei der Therapie mit Pramipexol konnten häufige Interaktionen bei einer zusätzlichen Medikation mit Amantadin oder sedierenden Arzneimitteln sowie bei einer möglichen

Einnahme von Alkohol festgestellt werden. Es konnte eine starke Veränderung der Verschreibungshäufigkeit von Pramipexol zwischen Aufnahme- und Entlassmedikation (34,6% bzw. 18,9% bei N = 127 Patienten) festgestellt werden. Es ist somit davon auszugehen, dass die genannten Interaktionen bei der Behandlung von Patienten in der Versorgungsrealität in Deutschland unnötig häufig auftreten und somit die definierten Handlungsempfehlungen ein großes Potenzial zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit bieten.

Es wurde nachgewiesen, dass die Therapie mit Amantadin häufig von Interaktionen mit Antipsychotika oder tri- oder tetrazyklischen Antidepressiva begleitet wurde. Dies spielt insbesondere vor dem Hintergrund der Häufigkeit von psychischen Komorbiditäten (76,38% bei N = 127 Patienten) eine wichtige Rolle, denn insgesamt wurde etwa ein Viertel aller Patienten mit Amantadin therapiert (25,2% bzw. 23,6% bei N = 127 Patienten).

Auch bei der Therapie von Rasagilin konnten häufige Interaktionen mit SSRI, tri- und tetrazyklischen Antidepressiva sowie bei einer parallelen Behandlung mit Entacapon festgestellt werden. Etwa ein Fünftel aller Patienten (22,8% bzw. 20,5% bei N = 127 Patienten) wurde mit Rasagilin behandelt, was in Verbindung mit den häufig auftretenden psychischen Komorbiditäten zu einem erhöhten Interaktionsrisiko führt.

Interaktionen von Rotigotin konnten ebenfalls häufig mit ZNS-wirksamen Substanzen wie Sedativa, Benzodiazepine, Antipsychotika, Antidepressiva oder Alkohol festgestellt werden. Auch bei Rotigotin konnte eine Veränderung in der Verschreibungshäufigkeit beobachtet werden (16,5% bzw. 25,2% bei N = 127 Patienten). Die abgeleiteten Handlungsempfehlungen spielen demnach bei einer Therapieoptimierung eine wichtige Rolle.

Bei der Therapie mit Ropinirol sind vor allem Interaktionen mit CYP1A2-Inhibitoren – oder Induktoren aufgetreten. Da eine Vielzahl an Medikamenten zu dieser Gruppe gehört, sind bei einer therapeutischen Nutzung von Ropinirol zusätzlich verordnete Komedikationen auf ihre Metabolisierung zu prüfen. Etwa ein Zehntel aller Patienten (12,6% bzw. 8,7% bei N = 127 Patienten) wurde mit Ropinirol behandelt.

6 Fazit und Ausblick

Laut Schätzung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind bis zu 10% aller Krankenhauseinweisungen auf unerwünschte Arzneimittelereignisse zurückzuführen. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte geht jährlich von bis zu 500.000 Krankenhausnotaufnahmen durch vermeidbare Medikationsfehler in Deutschland aus. [130] Dies zeigt, dass es sich um ein ernstes medizinisches und gesundheitspolitisches Problem handelt, da vermeidbare Krankenhauseinweisungen und Komedikationen die Kosten im Gesundheitswesen erheblich senken könnten. Im schlimmsten Fall kann es durch Probleme in der Arzneimitteltherapie sogar zu Todesfällen kommen. Studien haben gezeigt, dass bis zu 18,2% der Todesfälle in Krankenhäusern auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen zurückzuführen sind. [131]

Parkinson-Patienten, die sich in einem weit fortgeschrittenen Stadium des Morbus Parkinson befinden (Stadium III, IV oder V nach Hoehn & Yahr), werden in der Regel polypharmazeutisch therapiert. Per Definition erhalten sie somit fünf oder mehr regelmäßig einzunehmende Medikamente. Aufgrund der Vielzahl an Risiken, die sich in der Medikation ergeben können, wie z.B. Interaktionen, Kontraindikationen, mangelnde Aufklärung über Nebenwirkungen, ist ein Medikationsmanagement in dieser Patientengruppe dringend notwendig und sehr sinnvoll.

Darüber hinaus sollte auch beachtet werden, dass geriatrische Patienten in der Altersgruppe über 65 Jahren, zu der fortgeschrittene Parkinson-Patienten im Allgemeinen gehören, spezielle Anforderungen an die Pharmakotherapie stellen, welche berücksichtigt werden sollten. So spielen altersspezifische Komorbiditäten mit zunehmendem Alter eine immer größer werdende Rolle. Ebenso sollten potentiell inadäquate Medikationen für ältere Menschen vermieden werden. Dieses multimorbide Patientenkollektiv stellt daher eine besondere Herausforderung an die Arzneimitteltherapiesicherheit und das Medikationsmanagement dar.

Im Rahmen der gegenwärtigen Arbeit wurde erstmals eine Studie durchgeführt, welche durch eine quantitative und qualitative Auswertung der erhobenen Daten die gravierendsten und häufigsten potentiellen Probleme und Risiken bezüglich der Interaktionen und Kontraindikationen in der Pharmakotherapie des Morbus Parkinson ermittelt hat. Im Bereich der Interaktionen sind dies besonders Interaktionen ZNS-wirksamer Medikamente, welche bei

Parkinson durch die mit der Krankheit einhergehenden nicht-motorischen Symptome sowie psychiatrische und neurologische Komorbiditäten eine große Rolle spielen, Interaktionen zwischen CYP-metabolisierten Medikamenten und Interaktionen QT-Zeit verlängernder Medikamente. Im Bereich der Kontraindikationen spielen insbesondere internistische und neurologische Komorbiditäten eine wichtige Rolle.

In den jeweiligen Fachinformationen der Parkinson-Wirkstoffe gibt es keine Angaben zur Relevanz bzw. Auftretenshäufigkeit von Interaktionen oder Kontraindikationen. Somit liegt keine Vorbewertung und Gewichtung der angegebenen Interaktionen und Kontraindikationen vor. Mit den in dieser Studie ermittelten Ergebnissen wurden die relevanten Interaktionen und Kontraindikationen in der Pharmakotherapie des Morbus Parkinson herausgearbeitet und Handlungsempfehlungen zur Optimierung der Arzneimitteltherapiesicherheit formuliert, um die Arzneimitteltherapiesicherheit während des Krankheitsverlaufs sicherzustellen. Die Ergebnisse dienen dazu, auf sicherheitsrelevante Probleme aufmerksam zu machen und die Sensibilität für diese potentiellen Risiken in der Apotheker- und Ärzteschaft zu erhöhen.

Aufklärungsarbeit zur Medikation und sicherheitsrelevante Hinweise zu möglichen Nebenwirkungen runden das Gesamtbild eines Medikationsmanagements nach den Regeln der Arzneimitteltherapiesicherheit ab.

Im Rahmen des im Dezember 2015 verabschiedeten E-Health Gesetzes wurde im Oktober 2016 der Medikationsplan eingeführt. Der Medikationsplan gibt eine Übersicht über alle einzunehmenden verschreibungspflichtigen und frei verkäuflichen Arzneimittel eines Patienten mit Einnahmegrund, Dosierung und Einnahmehinweisen und leistet damit einen Beitrag zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit. Laut Gesetz haben Patienten, die mehr als drei Arzneimittel gleichzeitig einnehmen, Anspruch auf einen solchen vom Arzt erstellten Plan. Zunächst in Papierform ausgestellt, soll er zu einem späteren Zeitpunkt auch elektronisch verfügbar sein. Erstellt wird der Medikationsplan vom Arzt, Apotheker dürfen ihn auf Patientenwunsch ergänzen. Allein in der AOK haben rund 7,5 Millionen Versicherte Anspruch auf einen solchen Medikationsplan. [132]

Auf Basis weiterführender Studien könnte ermittelt werden, welche der erfassten Risiken in der Praxis tatsächlich auftreten, also klinisch relevant sind und besondere Überwachung oder Intervention erfordern. Außerdem könnte analysiert werden, ob sich mithilfe der erstellten Handlungsempfehlungen die Anzahl der möglichen Interaktionen und Kontraindikationen reduzieren lässt. Die Handlungsempfehlungen könnten so hinsichtlich ihrer Praxistauglichkeit und ihres Nutzens durch einen Vergleich der Prävalenz von Interaktionen und

Kontraindikationen vor und nach der Einführung der Handlungsempfehlungen untersucht werden. Des Weiteren könnte in Interventionsstudien untersucht werden, in welchem Maß sich die Arzneimitteltherapiesicherheit durch ein Medikationsmanagement bei fortgeschritten erkrankten Parkinson-Patienten verbessern lässt. Interessant wäre hierbei auch zu ermitteln, welchen Einfluss Edukationsprogramme von Ärzten, Apothekern und Pflegepersonal bezüglich des Medikationsmanagements von Parkinson-Patienten im Allgemeinen haben. Beispielsweise könnten hierzu regelmäßige interdisziplinäre Meetings eines Teams aus Ärzten verschiedener Fachrichtungen (besonders Neurologie, Psychiatrie und Innere Medizin), Apothekern und Pflegepersonal stattfinden, in denen die Medikationspläne polypharmazeutisch therapierter Patienten unter Berücksichtigung der Komorbiditäten analysiert und bei klinisch relevanten Interaktionen oder Kontraindikationen Änderungsmöglichkeiten gemeinsam erarbeitet und umgesetzt werden. Hierbei könnte auch eine Evaluierung hinsichtlich des ökonomischen Nutzens sinnvoll sein. Einen ähnlichen Ansatz gibt es bereits in Österreich, wo im Landeskrankenhaus Villach erfolgreich ein interdisziplinäres Polypharmazieboard errichtet wurde. [133]

Darüber hinaus ist es auch wünschenswert, über Morbus Parkinson und neurologische Krankheitsfelder hinaus derartige Studien durchzuführen und so relevante Daten zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei typischerweise polypharmazeutisch therapierten Krankheiten wie Herz- Kreislauf-Erkrankungen zu ermitteln.

7 Zusammenfassung

Das Parkinson Syndrom ist eine der größten neurologischen Erkrankungsgruppen. Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung liegt bei 108-257/100 000 Einwohnern, bei Personen älter als 65 Jahre bei 1-2%. [11] Zurzeit gibt es ca. 220.000 Parkinson-Patienten in Deutschland. [12] Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 55-60 Jahren, wodurch sich Morbus Parkinson aufgrund der demographischen Entwicklung mehr und mehr zu einer „Volkskrankheit“ von hoher Relevanz entwickelt. Da Morbus Parkinson mit vielen nicht-motorischen Problemen einhergeht, kommt es aus zwei Gründen zu einer Polypharmazie: Krankheitsbedingt treten behandlungsbedürftige Begleitsymptome auf, wie etwa autonome (Obstipation, arterielle Hypotonie und Blasenstörungen) oder psychiatrische Störungen (Depression, Psychose, Impulskontrollstörung und dementielle Entwicklung). Weiterhin treten im höheren Erkrankungsalter oftmals internistische Komorbiditäten auf. So liegen gerade bei älteren Patienten meist Komorbiditäten des Herz-Kreislauf-Systems vor, welche in der Therapie des Morbus Parkinson in Form von regelmäßigen Kontrolluntersuchungen berücksichtigt werden sollten oder sogar Kontraindikationen für die Medikation mit bestimmten Arzneimittelgruppen darstellen können. Dies kann zu einer ausgeprägten Polypharmazie führen, welche das Risiko für vielfältige Neben- und Wechselwirkungen trägt und somit die Arzneimitteltherapiesicherheit gefährdet.

In diesem Forschungsvorhaben wurde die Aufnahme- und Entlassmedikation von Patienten analysiert, die in einer auf Parkinson spezialisierten Klinik stationär behandelt wurden. Die Studie wurde als prospektiv observationale Studie mit insgesamt mindestens 100 Parkinson Patienten geplant und an 26 Präsenztagen über einen Zeitraum von 14 Monaten durchgeführt. Neben der schriftlichen Einwilligungserklärung der stationär in der Paracelsus-Elena Klinik behandelten Patienten wurde durch die in der Studie formulierten Einschlusskriterien eine ausschließlich polypharmazeutisch therapierte Patientengruppe gewählt: Vorliegen eines Idiopathischen Parkinson Syndroms (IPS), Vorliegen mindestens einer Komorbidität, welche eine pharmakologische Therapie einfordert, mindestens fünf verschiedene Wirkstoffe in der Entlassmedikation (Polypharmazie), persönliche Verständigung der aufklärenden Apothekerin mit dem Patienten auf Deutsch möglich.

Primäres Ziel der vorgestellten Untersuchungen war die Erfassung der häufigsten und gravierendsten arzneimittelbezogenen Probleme in der Pharmakotherapie des Morbus Parkinson, welche durch die Auswertung und Analyse der oben beschriebenen Fragen

ermittelt wurden. Bedingt durch die Auswahl der Studienpopulation wurden für ein spätes Stadium der Parkinson Therapie typische Medikationen untersucht. Durch eine Medikationsanalyse auf der Grundlage der Fachinformationen der Hersteller konnten so im Therapieverlauf häufig auftretende erwünschte und nicht erwünschte Interaktionen und Kontraindikationen herausgefiltert werden. Daraus folgend wurden als sekundäres Ziel Optimierungsmöglichkeiten in Form von Handlungsempfehlungen für die Pharmakotherapie der Parkinson-Patienten identifiziert. Die hieraus abgeleiteten Handlungsempfehlungen können, bezogen auf ein breiteres Patientenkollektiv, somit direkt zu einer Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei der Parkinson Therapie in der gesamten Versorgungsbreite beitragen.

127 Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden. In dieser Studienpopulation betrug das Durchschnittsalter 70,2 Jahre (+/- 9,7 Jahre). Im Median befand sich die Studienpopulation in Stadium IV der Erkrankung nach der Einteilung der Hoehn & Yahr-Beurteilungsskala. Levodopa, Entacapon und Pramipexol gehören zu den in der Studie insgesamt am häufigsten verordneten Parkinson-Wirkstoffen. Die meist verordneten Wirkstoffe in der Komedikation waren Wirkstoffe mit Wirkung auf das kardiovaskuläre System, das Nervensystem und das alimentäre System. Der Übersichtlichkeit halber wurden die Interaktionen und Kontraindikationen der einzelnen Parkinson-Wirkstoffe in Gruppen geclustert. Bei der Auswertung der Ergebnisse fiel auf, dass im Bereich der Interaktionen drei große Gruppen auszumachen sind:

- Interaktionen mit ZNS-wirksamen Medikamenten,
- CYP-Wechselwirkungen und
- Interaktionen mit QT-Zeit verlängernden Medikamenten.

Bei den Kontraindikationen wurden vier große Gruppen gebildet: Kontraindikationen aufgrund von

- internistischen,
- neurologischen oder
- hämatopoetischen Komorbiditäten und
- Kontraindikationen aufgrund QT-Zeit verlängernder Komedikation.

Alle anderen Interaktionen und Kontraindikationen hatten geringe Häufigkeiten und wurden in der Gruppe „Sonstige“ zusammengefasst.

8 Summary

Parkinson's disease (PD) is one of the most relevant neurological diseases today. The prevalence in the society is 108-257/100.000. For persons older than 65 years it increases up to 1-2%. Currently 220.000 persons suffer from PD in Germany. The mean age at the onset of PD is 55-60 years. Because of the demographic development, the PD evolves to a very widespread disease with a high relevance for the healthcare system. Due to the correlated age-related diseases, PD usually occurs with many concomitant diseases. Additionally, PD goes along with many non-motor problems. Especially geriatric patients often have comorbidities of the cardiovascular system, which need to be monitored during the therapy or could even be contraindicated. This complex cluster of symptoms often causes a pronounced polypharmacy, which is a risk factor for drug safety.

During this study the medication regime of inpatients of a neurological hospital specialized for PD was analysed on admission and discharge. A prospective observational study with at least 100 patients was conducted in a neurological hospital specialized for PD on 26 days of presence over a period of 14 months. Inclusion criteria were the following:

1. stationary hospitalized in the Paracelsus-Elena-Clinic,
2. diagnosis of PD,
3. at least one comorbidity, which required additional pharmacotherapy,
4. polypharmacy in the medication regime at discharge, i.e. at least five different medications,
5. accepted consent form to participate in the study,
6. personal briefing about the study conducted by the pharmacist.

The aim of this study was the detection of the most common and most serious drug-related problems in the pharmacotherapy of PD. Due to the population of the study, the evaluated medication was typical for patients in a late stage of PD. Desired and undesired relevant drug interactions as well as contraindications were indicated by analyzing the professional information provided by the manufacturers. Consequently guidance for an optimized pharmacotherapy of PD were identified. Applied on a wider group of PD patients, this guidance for an improved pharmacotherapy of PD can directly improve the drug safety for the full range of PD patients.

127 patients were included in the study. The mean age of the population was 70,2 years (+/- 9.7 years). The median Hoehn&Yahr stage of all included patients was IV. Levodopa, Entacapone and Pramipexol were the most often prescribed PD agents. The biggest group of comedication were agents for the cardiovascular system, the nervous system and the alimentary system. For legibility reasons the interactions and contraindications of all PD agents were clustered. Three clusters of interactions were found in the medication analysis:

- Interactions with CNS active drugs
- CYP-Interactions
- Interactions with QT-time prolonging drugs

Contraindications were clustered into four groups:

- Internistic contraindications
- Neurological contraindications
- Haemetopoietic contraindications
- Contraindications due to QT-time prolonging drugs in the comedication

All other interactions and contraindications were pooled in the cluster “others”.

9 Anhang

Anhang A	CRF Teil 1	Seite 145
Anhang B	CRF Teil 2	Seite 150
Anhang C	Studienprotokoll	Seite 169
Anhang D	Ethikvotum der Landesärztekammer Hessen und der Philipps-Universität Marburg	Seite 177
Anhang E	Patienteninformation und Einverständniserklärung	Seite 180
Anhang F	Behandlungsprobleme und Komorbiditäten	Seite 184
Anhang G	Zuordnung von ATC-Codes zu den Wirkstoffgruppen aus CRF II	Seite 190
Anhang H	Verschriebene Wirkstoffe in der Komedikation nach ATC-Klassifizierung	Seite 192

Anhang A (CRF Teil 1)

KLINIKUM

der Philipps-Universität Marburg

Anstalt des öffentlichen Rechts, Sitz Marburg



Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel

Klinikum der Philipps-Universität,
Neurologie,
Prof. Höglinger,
35043 Marburg

Adresse: Klinik f. Neurologie

Tel: Philipps Universität
Baldingerstr.
35043 Marburg, Germany
+49 6421-586 6428
Fax: +49 6421-586 5384
e-mail: hoeglinger@med.uni-marburg.de
Internet: www.uni-marburg.de
Datum 22.02.2014

Studie zur Bestandserhebung des Soll- und Ist-Zustandes bezüglich der Pharmakotherapie von Parkinson-Patienten bezogen auf die ideale evidenzbasierte Therapie nach Kriterien der Arzneimittel-Sicherheit

Case Report Form (CRF), Teil I

Zentrum:

Datum: ____ . ____ . ____ (TT.MM.JJJJ)

Basisdaten:

- Diagnose M. Parkinson nach Gibb & Lees JNNP. 1988;51:745-52. Ja Nein
- Name:
- Demographische Daten
 - ✓ Geburtsdatum
 - ✓ Geschlecht
 - ✓ Familienstand
 - ✓ Arbeitsverhältnis

Krankheitsdauer:

- ✓ Wann erfolgte die Erstdiagnose?
- ✓ Klinische Krankheitsdauer seit ersten Symptomen bis jetzt (Jahre, Monate)

Modifizierte Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr im ON Zustand

- Stadium 0 = Keine Anzeichen der Erkrankung.
- Stadium 1 = Einseitige Erkrankung.
- Stadium 1.5 = Einseitige und axiale Beteiligung.
- Stadium 2 = Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung.
- Stadium 2.5 = Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest.
- Stadium 3 = Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung:
 - leichte Haltungsinstabilität; körperlich unabhängig.
- Stadium 4 = Starke Behinderung; kann noch ohne Hilfe laufen oder stehen.
- Stadium 5 = Ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig.

Fragestellungen zur Pharmakotherapie:

Mit welcher zu therapierenden Problematik stellt sich der/die Patient/in vor?

- Erste medikamentöse Einstellung
- Therapieoptimierung bei unzureichender Kontrolle der akinetisch-rigiden Symptomatik
- Spezielle Behandlungsprobleme
 - Motorische Probleme
 - Akinetische Krise
 - Haltungsinstabilität / Fallneigung
 - Ruhetremor
 - Ruhe- und Haltetremor
 - Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien
 - Wearing-off / End-of-dose Akinese
 - Nächtliche off-Phasen
 - Frühmorgendliche Akinese
 - Paroxysmale "On-off"-Fluktuationen
 - Freezing
 - Choreatische „Peak-dose“- und „Plateau“-Dyskinesien
 - Off-Dystonien
 - Biphasische Dyskinesien
 - Neuropsychologische Probleme
 - Medikamentös induzierte Psychose
 - Impulskontrollstörung
 - Dopaminerges Dysregulationssyndrom

- Punding
 - Depression
 - Dementielle Entwicklung
 - Autonome Funktionsstörungen
 - Orthostatische Hypotonie
 - Blasenfunktion
 - Erektile Dysfunktion
 - Obstipation
 - Sialorrhoe
 - Schlafstörungen
 - Einschlafstörung
 - Durchschlafstörung
 - Insomnie
 - REM-Schlafverhaltensstörung
 - Tagesmüdigkeit
 - Einschlafattacken
 - Sonstige
- Welche Komorbiditäten sind vorhanden (Diagnose in Worten und ICD-10 Code)?

- Welche Aufnahmemedikation lag vor und von wem wurde sie etabliert?

a) Parkinson Medikation inkl. Amantadin, COMT und MAO Hemmer

	Handelsname	Beginn wann	Beginn durch	Regime
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

b) Begleit-Medikation

	Handelsname	Indikation	Beginn	Regime
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

- Welche Veränderungen in der Medikation wurden in der Spezialklinik vorgenommen und wieso?

a) Parkinson Medikation inkl. Amantadin, COMT und MAO Hemmer

	Handelsname	Beginn wann	Beginn durch	Regime
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

b) Begleit-Medikation

	Handelsname	Indikation	Beginn	Regime
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

Anhang B (CRF Teil 2)

KLINIKUM
der Philipps-Universität Marburg

Anstalt des öffentlichen Rechts, Sitz Marburg



Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel

Klinikum der Philipps-Universität

Adresse: Klinik f. Neurologie

Neurologie

Prof. Höglinger

35043 Marburg

Philipps Universität
Baldingerstr.
35043 Marburg, Germany
Tel: +49 6421-586 6428
Fax: +49 6421-586 5384
e-mail: hoeglinger@exp-neuro.de
Internet: www.uni-marburg.de
Datum 22.02.2014

Tel:
Fax:
e-mail:
Internet:
Datum

Studie zur Bestandserhebung des Soll- und Ist-Zustandes bezüglich der Pharmakotherapie von Parkinson-Patienten bezogen auf die ideale evidenzbasierte Therapie nach Kriterien der Arzneimittel-Sicherheit

Case Report Form (CRF), Teil II

Datum: _____.____._____

(TT.MM.JJJJ)

Pharmakotherapie des Morbus Parkinson

		vorhanden/ durchgeführt	
		ja	nein
	1. Levodopa		
1.1. Kontraindikationen	<p>1.1.1. Gleichzeitige Gabe eines nicht-selektiven irreversiblen MAO-Hemmers (z.B. Tranylcypromin) o. gleichzeitige Einnahme einer Kombi aus MAO-A und MAO-B-Hemmer</p> <p>1.1.2. Ausgeprägte Schilddrüsenüberfunktion</p> <p>1.1.3. Tachykardie</p> <p>1.1.4. Phäochromozytom</p> <p>1.1.5. Schwere Herz-, Leber-, Nieren-, Bronchialerkrankungen</p> <p>1.1.6. Schwere Störungen des hämatopoetischen Systems</p> <p>1.1.7. Psychosen</p> <p>1.1.8. Engwinkelglaukom</p>		
1.2. Interaktionen	<p>1.2.1. Opioide/Neuroleptika/ Reserpin-haltige Antihypertensiva/ Papaverin/Phenytoin (Verminderung der Wirkung von Levodopa und Carbidopa)</p> <p>1.2.2. MAO-A-Hemmer, z.B. Tranylcypromin (Hypertensive Krisen)</p> <p>1.2.3. Selektive MAO-B-Hemmer, z.B. Selegilin bis 10 mg/d (Verstärkung der Levodopa-Wirkung)</p> <p>1.2.4. Sympathomimetika (Wirkungsverstärkung der Sympathomimetika, ggf. Dosisreduktion erforderlich!)</p> <p>1.2.5. gleichzeitige Einnahme mit proteinreicher Nahrung od. eisensulfathaltigen AM (Resorption in GIT ↓)</p> <p>1.2.6. Narkosen mit Halothan u. anderen Substanzen, die das Herz ggf. sympathomimetischen Aminen sensibilisieren (Carbidopa u. Levodopa mind. 8 h vorher absetzen, sofern nicht Opioide zum Einsatz kommen!)</p>		
1.3 Kontrolluntersuchungen	<p>1.3.1. EKG (P. mit Herzinfarktanamnese, Herzrhythmusstörungen od. koronaren Durchblutungsstörungen: regelmäßige Kreislauf- und EKG-Kontrollen)</p> <p>1.3.2. Rote Liste empfiehlt regelmäßige Kontrolle d. hepatischen, renalen, hämatopet. und kardivask. Fkt.</p> <p>1.3.3. Überwachung hinsichtlich suizidalem Verhalten, psychischen Veränderungen und Depressionen.</p> <p>1.3.4. Aufgrund des erhöhten Risikos v. Parkinson-Pat. für ein malignes Melanom währ. d. Behandl. m. Levodopa Retardtbl. d. Haut häufig u. regelmäßig untersuchen.</p>		

1.4 Aufklärungsarbeit	<p>1.4.1. Hinweis auf eingeschränktes Reaktionsvermögen, übermäßige Tagesmüdigkeit, plötzliche Schlafattacken-Vorsicht beim Bedienen von Maschinen, Autofahren.</p> <p>1.4.2. Abruptes Absetzen d. AM nur unter sorgfältiger Beobachtung, da bei Pat., bei denen Anti-Parkinson-Mittel abrupt abgesetzt wurden, ein Symptomkomplex, der d. malignen neurolept. Syndrom (MNS) ähnelt u. ein erhöhter Serum-Kreatinphosphokinase-Spiegel beobachtet wurden.</p> <p>1.4.3. In seltenen Fällen wurden eine sekundäre Rhabdomyolyse als Folge d. MNS od. schwere Dyskinesien beobachtet.</p> <p>1.4.4. Im Zusammenhang mit Duodopa ist weder über MNS noch über Rhabdomyolyse berichtet worden.</p> <p>1.4.5. Spielsucht/patholog. Spielen, Libidosteig. u. Hypersexualität wurden bei Pat., die mit Levodopa/Carbidopa behandelt wurden, berichtet.</p>		
-----------------------	--	--	--

2. Dopamin-Agonisten

2.1. Non-Ergot-Dopamin-Agonisten

	2.1.1. Pramipexol	vorhanden/ durchgeführt	
		ja	nein
2.1.1.1 Kontraindikationen	<p>2.1.1.1.1 Eingeschränkte Nierenfunktion</p> <p>2.1.1.1.2 Psychotische Störungen</p> <p>2.1.1.1.3 Schwere kardiovaskuläre Erkrankungen</p>		
Interaktionen	<p>2.1.1.2.1 Cimetidin (Pramipexol-Clearance 34% ↓)</p> <p>2.1.1.2.2 Amantadin/Mexiletin/Zidovudin/Cisplatin/Chinin/Procainamid: (Clearance von Pramipexol ↓)</p> <p>2.1.1.2.3 Sedierende AM/Alkohol(additive Effekte)</p>		
2.1.1.2 Kontrolluntersuchungen	<p>2.1.1.3.1 Regelmäßige augenärztliche Untersuchung empfohlen, insbes. beim Auftreten v. Sehstörung.</p> <p>2.1.1.3.2 Überwachung des Blutdrucks b. Pat. m. ernsten kardiovaskulären Erkrankungen, v. a. zu Therapiebeginn.</p>		

2.1.1.3 Aufklärungsarbeit	<p>2.1.1.4.1 Hinweis auf eingeschränktes Reaktionsvermögen, übermäßige Tagesmüdigkeit, plötzliche Schlafattacken-Vorsicht beim Bedienen von Maschinen, Autofahren.</p> <p>2.1.1.4.2 Wegen mögl. additiver Effekte wird zu erhöhter Vorsicht geraten, wenn Pat. andere sedierende AM od. Alkohol in Kombination mit Pramipexol einnehmen.</p> <p>2.1.1.4.3 Patholog. Spielen, gesteigerte Libido u. Hypersexualität sowie and. Verhaltensauffälligk. (Impulskontrollstörung u. zwanghaftes Verhalten wie Essattacken u. zwanghaftes Einkaufen) können auftreten (Dosisreduktion od. schrittweises Absetzen in Betracht ziehen).</p> <p>2.1.1.4.4 Pat. informieren, dass (meist visuelle) Halluzinationen auftreten können.</p> <p>2.1.1.4.5 Bei Dyskinesien Levodopa-Dosis reduzieren</p> <p>2.1.1.4.6 Plötzliches Absetzen kann zum MNS führen.</p>		
---------------------------	---	--	--

2.1.2 Ropinirol		vorhanden/ durchgeführt	
		ja	nein
2.1.2.1. Kontraindikationen	<p>2.1.2.1.1 Schwere Nieren-/Leberfunktionsstörungen</p> <p>2.1.2.1.2 Schwere psychotische Störungen</p> <p>2.1.2.1.3 Schwere kardiovaskuläre Erkrankungen</p>		
2.1.2.2 Interaktionen	<p>2.1.2.2.1 Opioide/Neuroleptika/ Reserpin-haltige Antihypertensiva/Papaverin/Phenytoin(Verminderung der Wirkung von Levodopa und Carbidopa)</p> <p>2.1.2.2.2 MAO-A-Hemmer, z.B. Tranylcypromin(Hypertensive Krisen)</p> <p>2.1.2.2.3 Selektive MAO-B-Hemmer, z.B. Selegilin bis 10 mg/d (Verstärkung der Levodopa-Wirkung)</p> <p>2.1.2.2.4 Sympathomimetika(Wirkungsverstärkung der Sympathomimetika,ggf. Dosisreduktion erforderlich!)</p> <p>2.1.2.2.5 gleichzeitige Einnahme mit proteinreicher Nahrung od. eisensulfathaltigen AM(Resorption in GIT ↓)</p> <p>2.1.2.2.6 Narkosen mit Halothan u. anderen Substanzen, die das Herz ggb. sympathomimetischen Aminen sensibilisieren(Carbidopa u. Levodopa mind. 8 h vorher absetzen, sofern nicht Opioide zum Einsatz kommen!)</p>		
2.1.2.3 Kontrolluntersuchungen	<p>2.1.2.3.1 EKG (P. mit Herzinfarktanamnese, Herzrhythmusstörungen od. koronaren Durchblutungsstörungen:regelmäßige Kreislauf- und EKG-Kontrollen)</p> <p>2.1.2.3.2 Rote Liste empfiehlt regelmäßige Kontrolle d.hepatischen, renalen, hämatopet. und kardivask. Fkt.</p> <p>2.1.2.3.3 Überwachung hinsichtlich suizidalem Verhalten, psychischen Veränderungen und Depressionen.</p> <p>2.1.2.3.4 Aufgrund des erhöhten Risikos v. Parkinson-Pat. für ein malignes Melanom währ. d. Behndl. m. Levodopa Retardtbl. d. Haut häufig u. regelmäßig untersuchen.</p>		

2.1.2.4 Aufklärungsarbeit	<p>2.1.2.4.1 Hinweis auf eingeschränktes Reaktionsvermögen, übermäßige Tagesmüdigkeit, plötzliche Schlafattacken-Vorsicht beim Bedienen von Maschinen, Autofahren.</p> <p>2.1.2.4.2 Abruptes Absetzen d. AM nur unter sorgfältiger Beobachtung, da bei Pat., bei denen Anti-Parkinson-Mittel abrupt abgesetzt wurden, ein Symptomkomplex, der d. malignen neurolept. Syndrom (MNS) ähnelt u. ein erhöhter Serum-Kreatinphosphokinase-Spiegel beobachtet wurden.</p> <p>2.1.2.4.3 In seltenen Fällen wurden eine sekundäre Rhabdomyolyse als Folge d. MNS od. schwere Dyskinesien beobachtet.</p> <p>2.1.2.4.4 Im Zusammenhang mit Duodopa ist weder über MNS noch über Rhabdomyolyse berichtet worden.</p> <p>2.1.2.4.5 Spielsucht/patholog. Spielen, Libidosteig. u. Hypersexualität wurden bei Pat., die mit Levodopa/Carbidopa behandelt wurden, berichtet.</p>		
---------------------------	---	--	--

		2.1.3 Rotigotin		vorhanden/ durchgeführt	
		ja	nein		
2.1.3.1. Kontraindikationen	2.1.3.1.1 MRT od. Kardioversion (Trägerschicht enthält Al)				
	2.1.3.1.2 Stark eingeschränkte Leberfunktion (Clearance↓)				
	2.1.3.2 Interaktionen	2.1.3.2.1 Dopamin-Antagonisten wie Neuroleptika od. Metoclopramid (Wirksamkeit Rotigotin↓) 2.1.3.2.2 Sedativa/BDZ/Antipsychotika/Antidepressiva/Alkohol(additive Effekte)			
2.1.3.3 Kontrolluntersuchungen	2.1.3.3.1 Blutdruck (Rote Liste empfiehlt insbesondere zu Beginn der Behandlung wegen allg. Risikos einer orthostatischen Hypotonie in Verbind. mit einer dopaminergen Therapie) 2.1.3.3.2 Augenärztliche Überwachung in regelm. Abständen od. bei Auftreten v. Sehstörung empfohlen				

2.1.3.4 Aufklärungsarbeit	<p>2.1.3.4.1 Pat., die an Schläfrigkeit u./od. Schlafattacken leiden, müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie keine Kraftfahrzeuge führen od. z. B. Maschinen bedienen dürfen, bis solche wiederkehrenden Episoden u. d. Somnolenz abgeklungen sind.</p> <p>2.1.3.4.2 Posturale/orthostatische Hypotonie sowie Synkopen mögl.-Sturzgefahr!</p> <p>2.1.3.4.3 Bei abruptem Absetzen einer dopaminergen Therapie wurden Symptome beschrieben, die auf MNS hindeuten. Therapie ausschleichen.</p> <p>2.1.3.4.4 Applikationsstelle tgl. wechseln. Innerh. v. 14 Tagen dieselbe Stelle nicht wieder verwenden. Bei Reaktionen an d. Applikationsstelle, die über mehrere Tage od. dauerhaft anhalten, sich verschlimmern od. sich über d. Applikationsstelle hinaus ausbreiten, Nutzen-Risiko-Bewertung.</p> <p>2.1.3.4.5 Bei Hautausschlag bis zum Abheilen direktes Sonnenlicht auf dem betroffenen Areal vermeiden. Behandlung abbrechen, wenn im Zusammenhang mit d. Anwendung generalisierte Hautreakt. (z. B. allerg. Exanthem einschl. erythematöser, makulärer u. papulärer Formen od. Pruritus) beobachtet wird.</p>		
---------------------------	---	--	--

2.1.4 Piribedil		vorhanden/ durchgeführt	
		ja	nein
2.1.4.1. Kontraindikationen	2.1.4.1.1 Kardiovaskulärer Schock, akute Phase eines Herzinfarktes 2.1.4.1.2 Kombi mit Neuroleptika (ausgenommen Clozapin)		
2.1.4.2 Interaktionen	2.1.4.2.1 Neuroleptika: wechselseitiger Antagonismus (ausgenommen Clozapin)		
2.1.4.4 Aufklärungsarbeit	2.1.4.4.1 Hinweis auf eingeschränktes Reaktionsvermögen, übermäßige Tagesmüdigkeit, plötzliche Schlafattacken- Vorsicht beim Bedienen von Maschinen, Autofahren		

		vorhanden/ durchgeführt	
		ja	nein
2.1.5.1. Kontraindikationen	2.1.5.1.1 Atemdepression 2.1.5.1.2 Demenz 2.1.5.1.3 Psychosen 2.1.5.1.4 Hepatische Insuffizienz 2.1.5.1.5 Intermittierende Behandlung bei P., die auf Levodopa mit einer „On“-Reaktion ansprechen, die durch schwere Dyskinesien od. Dystonie gekennzeichnet ist		
	2.1.5.2.1 Neuroleptika (antagonistisch) 2.1.5.2.2 potentielle WW mit Clozapin (aber kann auch angewendet werden, um neuropsychiatrische Komplikationen↓) 2.1.5.2.3 Antihypertensiva und herzaktive AM (Blutdruckabfall) 2.1.5.2.4 gleichzeitige Behandlung mit QT-Zeit-verlängernden AM vermeiden		
	2.1.5.3.1 Hinweis auf eingeschränktes Reaktionsvermögen, übermäßige Tagesmüdigkeit, plötzliche Schlafattacken-Vorsicht beim Bedienen von Maschinen, Autofahren		

3. COMT-Inhibitoren

		vorhanden/ durchgeführt	
		ja	nein
	3.1 Entacapon		
3.1.1 Kontraindikationen	3.1.1.1 Leberinsuffizienz 3.1.1.2 Phäochromozytom 3.1.1.3 gleichzeitige Gabe mit nicht-selektiven MAO-Hemmern sowie mit selektiven MAO-A-u. MAO-B-Hemmern in Kombination 3.1.1.4 Malignes Neuroleptisches Syndrom u./od. atraumatische Rhabdomyolyse in Anamnese		
3.1.2 Interaktionen	3.1.2.1 Gleichzeitige Anwendung mit MAO-A-Hemmern, Trizyklischen Antidepressiva, Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (z.B. Desipramin, Maprotilin, Venlafaxin) u. Substanzen, die durch COMT metabolisiert werden, z.B. solche, die eine Catecholgruppe tragen (Vorsicht, da bisher nur begrenzte Erfahrungen) 3.1.2.2 Eisenpräparate: 2-3 Std. Abstand (Bildung von Chelatkomplexen) 3.1.2.3 WW mit AM, die durch Cyp2C9 metabolisiert werden, z.B. Warfarin (zu Beginn d. Behandlung mit Entacapon wird eine Kontrolle d. INR-Werte empfohlen) 3.1.2.4 Bei gleichzeitiger Gabe von Selegilin darf dessen Tagesdosis von 10 mg/d nicht überschritten werden		

3.1.3 Kontrolluntersuchungen	<p>3.1.3.1 Regelm. Kontrolle d. Leber- u. Nierenfkt. sowie d. hämatopoetischen u. kardiovaskulären Fkt.</p> <p>3.1.3.2 In klin. Studien traten dopaminerge NW, z. B. Dyskinesien, häufiger bei Pat. auf, die Entacapon zusammen mit Dopamin-Agonisten (z. B. Bromocriptin), mit Selegilin od. mit Amantadin erhielten. Die Dosis and. Antiparkinsonmittel muss möglicherweise angepasst werden, wenn b. einem bisher nicht mit Entacapontherap. Pat. die Behandlung mit Entacapon begonnen wird.</p> <p>3.1.3.3 Für Patienten, die eine Diarrhoe entwickeln, wird eine Überwachung des Gewichtes empfohlen, um einen mögl. übermäß. Gewichtsverlust zu vermeiden.</p> <p>3.1.3.4 Spielsucht/patholog. Spielen, Libidosteig. u. Hypersexualität wurde bei Pat., die Dopamin-Agonisten u. and. dopaminerge AM einschl. Entacapon zur Behandl. der Parkinson-Erkrank. angewendet haben, berichtet.</p> <p>3.1.3.5 Falls während d. Behandlung mit Entacapon eine Diarrhoe über einen läng. Zeitraum bzw. anhaltend auftritt, kann es sich um ein Anzeichen einer Kolitis handeln. Im Falle einer über einen längeren Zeitraum bzw. anhaltend auftretenden Diarrhoe sollte das AM abgesetzt u. eine angemessene Behandlung sowie Untersuchung in Erwägung gezogen werden.</p> <p>3.1.3.6 Bei Pat., die innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums eine progrediente Anorexie, Asthenie u. Gewichtsverlust entwickeln, ist eine umfassendemedizin. Untersuch. einschl. der Leberfkt. in Erwägung zu ziehen.</p> <p>3.1.3.7 Alle Pat. sorgfältig im Hinblick auf die Entwicklung von mentalen Veränderungen, Depression mit Suizidneigung u. and. schweren Verhaltensauffälligkeiten kontrollieren</p> <p>3.1.3.8 Selten wurde b. Parkinson-Pat. Rhabdomyolyse nach schweren Dyskinesien od. MNS beobachtet. Jede abrupte Dosisminderung od. abruptes Absetzen von Levodopa daher engmaschig überwachen, insbes. b. Pat., die zusätzl. Neuroleptika erhalten. Im Einzelfall können nur einzelne Sympt./Befunde des MNS auffällig sein. Nach abruptem Absetzen od. abrupter Dosisreduz. von Entacapon u. and. dopaminergen Antiparkinsonmitteln wurde über ein MNS berichtet.</p>		
3.1.4 Aufklärungsarbeit	<p>3.1.4.2 Pat., bei denen Somnolenz od. Episoden plötzl. eintret. Schlafanfälle auftreten, müssen darauf hingewiesen werden, dass sie kein Fahrzeug führen od. keinen and. Tätigk. nachgehen dürfen, bei denen sie sich selbst od. and. aufgr. vermind. Aufmerksamkeit dem Risiko schwerer Verletzungen od. des Todes aussetzen. Sie dürfen erst dann wieder ein Fahrzeug führen od. solche Tätigkeiten wieder aufnehmen, wenn diese Episoden nicht mehr auftreten.</p>		

3.2 Tolcapon		vorhanden/ durchgeführt	
		ja	nein
3.2.1 Kontraindikationen	<p>3.2.1.1 Bestehende Leberschädigung od. Anzeichen einer Lebererkrankung, erhöhte Leberenzymwerte</p> <p>3.2.1.2 Schwere Dyskinesien</p> <p>3.2.1.3 Malignes Neuroleptisches Syndrom</p> <p>3.2.1.4 Nicht-traumatische Rhabdomyolyse</p> <p>3.2.1.5 Hyperthermie in der Vergangenheit</p> <p>3.2.1.6 Phäochromozytom</p> <p>3.2.1.7 gleichzeitige Anwendung mit nicht-selektiven MAO-Hemmern P. mit kongenitaler Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption</p>		
3.2.2 Interaktionen	<p>3.2.2.1 Mögliche Beeinflussung d. Pharmakokinetik von AM, die durch COMT metabolisiert werden: α-Methyldopa, Dobutamin, Apomorphin usw. (Kontrolle d. jeweiligen Plasmaspiegel)</p> <p>3.2.2.2 Wg. Affinität zu Cyp2C9 mögl. WW zu Warfarin (Überwachung d. Blutgerinnungswerte)</p> <p>3.2.2.3 Erhöhte NW bei gleichzeitiger Gabe von Noradrenalinwiederaufnahmehemmern möglich</p>		
3.2.3 Kontrolluntersuchungen	<p>3.2.3.1 Mögliche Beeinflussung der Pharmakokinetik v. AM, die durch COMT metabolisiert werden: α-Methyldopa, Dobutamin, Apomorphin, Adrenalin u. Isoprenalin, Kontrolle der jeweiligen Plasmaspiegel</p> <p>3.2.3.2 wegen Affinität zu CYP2C9 in vitro mögl. WW zu Warfarin (Überwachung der Blutgerinnungswerte)</p> <p>3.2.3.3 Risiko v. letalen u. akuten Leberschäden: Vor Behandlungsbeginn (od. bei Dosiserhöhung) u. dann während des ersten Behandlungsjahres regelmäßig alle 2 Wo., während der darauffolgenden 6 Mon. alle 4 Wo. u. danach alle 8 Wo. Blutuntersuchungen zur Beobachtung der Leberfunktion erforderl.(ALT/AST). Falls die ALT u./od. die AST die obere Grenze des Normbereiches überschreitet od. falls Symptome od. Anzeichen die Entwicklung eines Leberversagens nahelegen (persistierende Übelkeit, Müdigkeit, Lethargie, Anorexie, Gelbsucht, dunkler Urin, Pruritus u. Druckempfindlichkeit im rechten oberen Quadranten), Tolcapon sofort absetzen.</p>		

3.2.4 Aufklärungsarbeit	3.2.4.1 Beginn einer Behandlung nur durch Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung des fortgeschrittenen Morbus Parkinson, Aufklärung des Pat. über die Risiken (s. oben), u.a. Risiko von letalen und akuten Leberschäden.		
-------------------------	---	--	--

4. MAO-B-Hemmer

	4.1 Selegilin	vorhanden/ durchgeführt	
		ja	nein
4.1.1 Kontraindikationen	4.1.1.1 Eingeschränkte Nierenfunktion 4.1.1.2 Eingeschränkte Leberfunktion 4.1.1.3 Magen-/Darm-Geschwüre 4.1.1.4 Gleichzeitige Einnahme mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern, z.B. Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin 4.1.1.5 Gleichzeitige Einnahme mit MAO-Hemmern 4.1.1.6 Gleichzeitige Einnahme mit Pethidin, Tramadol od. anderen Opioiden 4.1.1.7 Gleichzeitige Einnahme mit Serotonin-Agonisten, z.B. Triptane 4.1.1.8 Gleichzeitige Einnahme mit Venlafaxin		
4.1.2 Interaktionen	4.1.2.1 Levodopa (Wirkungsverstärkung) 4.1.2.2 Serotonin-Wiederaufnahmehemmer 4.1.2.3 MAO-Hemmer 4.1.2.4 Pethidin, Tramadol od. andere Opioide 4.1.2.5 Serotonin-Agonisten 4.1.2.6 Venlafaxin 4.1.2.7 Trizyklische Antidepressiva 4.1.2.8 Dopamin (Risiko einer hypertensiven Reaktion) 4.1.2.9 Sympathomimetika 4.1.2.10 Amantadin u. Anticholinergika (Verstärkung d. NW von Selegilin) 4.1.2.11 Orale Kontrazeptiva, AM zur Hormonersatztherapie (Erhöhung d. Bioverfügbarkeit von Selegilin um ein Vielfaches) 4.1.2.12 Altretamin (Symptomatische Hypotonie)		

4.1.3 Aufklärungsarbeit	<p>4.1.3.1 Hinweis auf eingeschränktes Reaktionsvermögen, übermäßige Tagesmüdigkeit, plötzliche Schlafattacken-Vorsicht beim Bedienen von Maschinen, Autofahren.</p>		
-------------------------	---	--	--

		vorhanden/ durchgeführt	
		ja	nein
4.2 Rasagilin			
4.2.1 Kontraindikationen	4.2.1.1 Gleichzeitige Behandlung mit anderen MAO-Hemmern (einschließl.nicht-verschreibungspfl. AM u. Naturheilmittel wie Johanniskraut) od. Pethidin 4.2.1.2 Stark eingeschränkte Leberfunktion		
	4.2.2.1 Andere MAO-Hemmer (einschl. nicht-verschreibungspfl. AM u. Naturheilmittel wie Johanniskraut), da Risiko einer nicht-selektiven MAO-Hemmung mit hypertensiven Krisen besteht 4.2.2.2 SSRI, Tri-u. Tetrazyklische Antidepressiva und MAO-Hemmer 4.2.2.3 Starke Cyp1A2-Hemmer, z.B. Ciprofloxacin können Plasmaspiegel von Rasagilinehöhen. Bei Raucher Risiko d. verminderten Rasagilin-Spiegel (Cyp1A2-Induktor) 4.2.2.4 Entacapon: Clearance von Rasagilin um 28% erhöht		
	4.2.3.1 Es wurden keine Studien zu d. Auswirkung auf d. Verkehrstüchtigkeit u. d. Bedienen v. Maschinen durchgeführt. Pat. sollten davor gewarnt werden, gefährl. Maschinen, einschl. Kraftfahrzeuge, zu bedienen, bis sie sicher sind, dass Rasagilin auf sie keinen neg. Einfluss hat. 4.2.3.2 Verdächtige Hautläsionen untersuchen, da Parkinson-Erkrank. mit erhöhtem Hautkrebsrisiko (nicht ausschließl. Melanome) verbunden ist.		

5. NMDA-Antagonisten

		vorhanden/ durchgeführt	
		ja	nein
5.1 Amantadin			
5.1.1 Kontraindikationen	5.1.1.1 Schwere nicht kompensierte Herzinsuffizienz (NYHA IV)		
	5.1.1.2 Kardiomyopathien und Myokarditiden		
	5.1.1.3 AV-Block Grad II u.III		
	5.1.1.4 Bradykardie		
	5.1.1.5 Long-QT-Syndrom		
	5.1.1.6 Schwerwiegende ventrikuläre Arrhythmien sowie Torsade-de-Pointes Arrhythmien in der Vorgeschichte		
	5.1.1.7 Gleichzeitige Therapie mit Budipin od. anderen QT-Zeitverlängernden AM		
	5.1.1.8 Verminderung von Kalium u. Magnesium im Blut		
5.1.2 Interaktionen	5.1.2.1 Klasse Ia-Antiarrhythmika, z.B. Chinidin, Procainamid, Disopyramid u. Klasse III-Antiarrhythmika, z.B. Amiodaron, Sotalol (Verlängerung des QT-Intervalls)		
	5.1.2.2 Antipsychotika, z.B. Haloperidol, Chlorpromazin, Thioridazin, Pimozid (Verlängerung des QT-Intervalls)		
	5.1.2.3 Tri-/tetrazyklische Antidepressiva, z.B. Amitriptylin (Verlängerung des QT-Intervalls)		
	5.1.2.4 Antihistaminika, z.B. Terfenadin, Astemizol (Verlängerung des QT-Intervalls)		
	5.1.2.5 Makrolid-Antibiotika, z.B. Erythromycin, Clarithromycin (Verlängerung des QT-Intervalls)		
	5.1.2.6 Gyrasehemmer, z.B. Sparfloxacin (Verlängerung des QT-Intervalls)		
	5.1.2.7 Azol-Antimykotika (Verlängerung des QT-Intervalls)		
	5.1.2.8 Budipin/Halofantrin/Cotrimoxazol/Pentamidin/Cisaprid/Bepidil (Verlängerung des QT-Intervalls)		
	5.1.2.9 Anticholinergika, z.B. Trihexyphenidyl, Benzatropin, Scopolamin, Biperiden, Orphenadrin (Verstärkung d. NW von Anticholinergika-Verwirrheitszustände, Halluzinationen)		
	5.1.2.10 Indirekt wirkende Sympathomimetika (Verstärkung d. zentralen Wirkung von Amantadin)		
	5.1.2.11 Alkohol (Toleranz↓)		
	5.1.2.12 Levodopa (gegenseitige Wirkungsverstärkung)		
	5.1.2.13 Memantin (Verstärkung d. Wirkung u. NW von Amantadin)		
	5.1.2.14 Diuretika (Kombi Triamteren/HCT) (Reduktion d. Amantadin-Plasmaclearance)		

5.1.3 Kontrolluntersuchungen	5.1.3.1 EKG-Kontrollen vor Therapiebeginn u. danach 5.1.3.2 Blutdruck-Kontrolle (Rote Liste empfiehlt Kontrolle ohne Angabe von Intervallen)		
5.1.4 Aufklärungsarbeit	5.1.4.1 Hinweis auf eingeschränktes Reaktionsvermögen, übermäßige Tagesmüdigkeit, plötzliche Schlafattacken-Vorsicht beim Bedienen von Maschinen, Autofahren (insbes. zu Beginn d. Behandl.)		

5.2 Budipin		vorhanden/ durchgeführt	
		ja	nein
5.2.1 Kontraindikationen	<p>5.2.1.1 Myasthenia Gravis</p> <p>5.2.1.2 Verwirrheitszustände</p> <p>5.2.1.3 Herzinsuffizienz NYHA IV</p> <p>5.2.1.4 Kardiomyopathien und Myokarditiden</p> <p>5.2.1.5 AV-Block Grad II u.III</p> <p>5.2.1.6 Bradykardie</p> <p>5.2.1.7 Long-QT-Syndrom</p> <p>5.2.1.8 Schwerwiegende ventrikuläre Arrhythmien sowie Torsade-de-Pointes Arrhythmien in der Vorgeschichte</p> <p>5.2.1.9 Hypokaliämie od. Hypomagnesiämie</p> <p>5.2.1.10 Kombi mit Amantadin od. anderen QT-Zeit-verlängernden AM</p>		
5.2.2 Interaktionen	<p>5.2.2.1 Budipin interagiert mit AM, die über Cyp2D6 verstoffwechselt werden, z.B. Metoprolol: Die Metoprolol-AUC wurde unter Budipin um 70% erhöht! (daher Dosisreduktion solcher AM)</p> <p>5.2.2.2 Gleichzeitige Gabe von Domperidon vermeiden (Beeinflussung d. kardialen Repolarisation möglich)</p> <p>5.2.2.3 Verlängerung des QT-Intervalls mit bestimmten AM (s.o.)</p>		
5.2.3 Kontrolluntersuchungen	<p>5.2.3.1 Vor Therapiebeginn u. 1 u. 3 Wo. später EKG schreiben u. frequenzkorrigierte QT-Zeit nach Bazett(QTc) bestimmen. Bei Dosiserhöhung vorher u. 2 Wo. später EKG schreiben. Danach jährl. EKG-Kontrolle</p> <p>5.2.3.2 Bei Risikofaktoren f. Elektrolytstörung adäquate Kontrolle u. entsprechender Ausgleich notwendig</p> <p>5.2.3.3 Bei Sympt. wie Palpitationen, Schwindel od. Synkopen Budipin absetzen u. Pat. innerh. v. 24 Std. auf QT-Zeit-Verlängerung untersuchen. Fortführung d. Therapie unter Berücksicht. d. Gegenanz. u. WW mögl., wenn keine QT-Verl. vorliegt</p>		
5.2.4 Aufklärungsarbeit	<p>5.2.4.1 Hinweis auf eingeschränktes Reaktionsvermögen, übermäßige Tagesmüdigkeit, plötzliche Schlafattacken-Vorsicht beim Bedienen von Maschinen, Autofahren</p>		

Anhang C (Studienprotokoll)

KLINIKUM
der Philipps-Universität Marburg

Anstalt des öffentlichen Rechts, Sitz Marburg



Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel

Klinikum der Philipps-Universität, Neurologie, Prof. Höglinger, 35043 Marburg

Address: Klinik f. Neurologie

Philipps Universität
Baldingerstr.
35043 Marburg, Germany

Phone: +49 6421-586 6428
Fax: +49 6421-586 5384
e-mail: hoegling@med.uni-marburg.de
Internet: www.uni-marburg.de
Date: 22.02.2014

Studienprotokoll der Studie:

„Studie zur Bestandserhebung des Soll- und Ist-Zustandes bezüglich der Pharmakotherapie von Parkinson-Patienten bezogen auf die ideale evidenzbasierte Therapie nach Kriterien der Arzneimittel-Sicherheit“

Studienleiter: Prof. Dr. G. Höglinger

Klinik für Neurologie, UKGM, Standort Marburg

Sonstige Untersucher:

Prof. Dr. Dr. W. H. Oertel, Klinik für Neurologie, UKGM, Standort Marburg

Prof. Dr. C. Trenkwalder, Elena-Klinik Kassel in Assoziation mit der Abteilung Neurologie der Georg-August-Universität Göttingen

Prof. Dr. G. Höglinger, Klinik für Neurologie, Technische Univ. München

Auftraggeber: Keine

1. Zielsetzung und Einordnung der Studie:

Bei der Studie sollen in drei national für die Therapie des M. Parkinson ausgewiesenen Zentren die Aufnahme- und Entlass-Medikation zur Behandlung motorischer und nicht motorischer Symptome von Parkinson Patienten verglichen werden mit der idealen evidenzbasierten Therapie , welche sich definiert durch die Empfehlungen der nationalen Leitlinien der DGN (<http://www.dgn.org/inhalte-kapitel/513-leitlinien-der-dgn-parkinson-syndrome--diagnostik-und-therapie.html>), den internationalen Empfehlungen der Movement Disorder Society (Seppi et al., 2011; Fox et al., 2011) sowie den Herstellerempfehlungen und der Roten Liste. Hierbei soll der Fokus explizit nicht auf die Effizienz der Symptomboptimierung, sondern auf die Beachtung von empfohlenen Indikationen, Kontraindikationen, Medikamenteninteraktionen oder vorgeschriebenen Kontrolluntersuchungen gerichtet

werden. Des Weiteren soll auch die Berücksichtigung von Begleiterkrankungen bei der Wahl der Medikation untersucht werden. Im Rahmen dieser Studien sollen Patienten mit M. Parkinson in verschiedenen Krankheitsstadien mit oder ohne typische geriatrische Begleiterkrankungen befragt und deren Medikationspläne analysiert werden. Die Einschätzung des Schweregrads der Symptome geschieht anhand von international anerkannten Skalen und Scores. Die Aufnahmemedikation wird dabei als repräsentativ für die primäre und sekundäre medizinische Versorgungsebene angesehen, die Entlass-Medikation als repräsentativ für die tertiäre Versorgungsebene. Die hierbei vorgeschlagenen Untersuchungen dienen der Identifikation von Optimierungsmöglichkeiten für die pharmakologische Therapie des M. Parkinson, damit diese in Zukunft durch Edukationsprogramme und Empfehlungen in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie langfristig einer Optimierung der Pharmakotherapie des M. Parkinson und seiner Begleiterkrankungen führen kann.

Letztendlich soll die Fragestellung „Welcher Anteil an Parkinson Patienten wird nicht entsprechend der Regeln der Arzneimittelsicherheit behandelt?“ beantwortet werden können.

2. Definition der Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien:

- Vorliegen eines klinisch wahrscheinlichen M. Parkinson (Gibb und Lees, 1988).
- Die Patienten müssen in der Lage und willens sein, an der Befragung anhand eines Fragebogens und verschiedener Skalen teilzunehmen und dies durch eine schriftliche Einverständniserklärung dokumentieren.

Ausschlusskriterien:

keine

3. Zeitplan:

Beginn der Untersuchungen: Nach Vorliegen eines positiven Ethikvotums

Untersuchungsdauer: Für die Befragung der 300 Patienten ist ein Zeitraum von ca. 1,5 Jahren vorgesehen.

4. Studiendesign:

Im Rahmen dieser trizentrischen, deskriptiv observationalen Studie werden 300 Patienten im ambulanten und stationären Bereich in einem strukturierten Interview befragt, klinisch untersucht und deren Medikationspläne bei Beginn und am Ende der Konsultation analysiert.

Die teilnehmenden Zentren sind:

- Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg
- Neurologische Klinik, Technische Universität München
- Elena-Klinik Kassel

5. Versuchsaufbau:

5. a. Datenakquisition:

Die Patienten werden klinisch neurologisch untersucht, um die Diagnose des M. Parkinson zu verifizieren. Danach werden sie mündlich vom betreuenden Arzt über die geplante Studie informiert. Bei Interesse erhalten sie das schriftliche **Patienten-Informationsmaterial (Anlage 1)** und die schriftliche **Einwilligungserklärung (Anlage 2)**. Bei schriftlich erteilter Zustimmung zur Teilnahme an der Studie werden die Patienten klinisch untersucht und strukturiert befragt, um folgende Befunde zu erheben (**Case Report Form (CRF) Teil 1, Anlage 3**):

- den Schweregrad der Parkinson Erkrankung (motorische und nicht-motorische Symptome),
- begleitende Erkrankungen mit Relevanz für die Parkinson-Medikation,
- Nebenwirkungen der Parkinson Therapie,
- den für die Aufnahmemedikation zuständigen Arzt (nicht-neurologischer Arzt, niedergelassener Neurologe, Neurologe im nicht-spezialisierten Krankenhaus, Neurologe in Parkinson Spezialklinik),
- die Aufnahmemedikation,
- die Medikation bei Entlassung.

Nach Klärung der vorhandenen Medikation werden gezielt im **Teil 2 des CRF (Anlage 3)** folgende Fragen untersucht:

- Vorhandensein von Kontraindikationen,
- Vorhandensein von ungünstigen Medikamenteninteraktionen,
- Durchführung von empfohlenen Kontrolluntersuchungen während der letzten 12 Monate oder der aktuellen Konsultation,
- Durchführung von empfohlenen Aufklärungsarbeiten während der letzten 12 Monate oder der aktuellen Konsultation.

Das Interview und die Untersuchung werden in einem ruhigen Untersuchungszimmer/Patientenzimmer der drei Studienzentren durchgeführt.

5. b. Datenanalyse:

Nach Abschluss der Datenerhebung werden die Medikationspläne in Zusammenschau mit den motorischen und nichtmotorischen Parkinson Symptomen, den Komorbiditäten, den Nebenwirkungen, den Medikationsinteraktionen, und der durchgeführten Kontrolluntersuchungen anhand des Teil 1 und 2 des CRF analysiert,

welche nach Analyse der aktuellen Roten Liste und der Beipackzettel und Rote Hand Briefe alle Indikationen, Kontraindikationen, Interaktionen und vorgeschriebenen Kontrolluntersuchungen für alle in Deutschland zugelassenen Parkinson Medikamente auflistet.

Auf explorativer und deskriptiver Basis werden dabei folgende Fragen angegangen:

- Mit welchen motorischen und nicht-motorischen Parkinson-Symptomen stellen sich die Patienten zur Therapieoptimierung vor?
- Welche Komorbiditäten sind vorhanden?
- Welche Aufnahmemedikation lag vor?
- Von wem wurde die Aufnahmemedikation etabliert?
- Ist die Aufnahmemedikation aufgrund der bestehenden Parkinson Symptome indiziert?
- Bestehen bei der Aufnahmemedikation Kontraindikationen aufgrund der bestehenden Parkinson Symptome bzw. Komorbiditäten?
- Bestehen bei der Aufnahmemedikation inkompatible Interaktionen?
- Bestehen Nebenwirkungen der Aufnahmemedikation?
- Wurden die Patienten über wichtige Nebenwirkungen und empfohlene Kontrolluntersuchungen adäquat informiert?
- Wurden die empfohlenen Kontrolluntersuchungen infolge der Therapie in den letzten 12 Monaten unternommen?
- Welche Veränderungen in der Medikation wurden in der Spezialklinik vorgenommen und wieso?
- Wurden die zur Therapieoptimierung anstehenden Symptome adäquat therapiert?
- Welche Kontrolluntersuchungen wurden in der Spezialklinik veranlasst?
- Welche Aufklärungsarbeit wurde in der Spezialklinik geleistet?

6. Abbruchkriterien:

Die Patienten können jederzeit und ohne Angabe von Gründen ihre Einwilligung zur Studie zurücknehmen, ohne dass daraus Nachteile jeglicher Art für die Patienten erwachsen würden.

7. Datenspeicherung:

Die Auswertung der Ergebnisse wird unter Verwendung der Versuchspersonenkennung (Code-Nr) pseudonymisiert auf einem lokalen Datenträger gespeichert. Die Code-Nr. wird per Los bestimmt. Alle in den Computer eingegebenen Daten sind nur anhand der Code-Nr. identifizierbar, so dass sichergestellt wird, dass die Identität des Patienten anonym bleibt. Die Verbindung zwischen erhobenen Daten und Patientenidentität kann nur mit einer Schlüsselliste hergestellt werden. Diese wird getrennt von den Daten vom Studienleiter verschlossen aufbewahrt und zwei Jahre nach Abschluss der Untersuchung gelöscht. Die Patienten werden schriftlich darüber informiert, dass die Daten in einem Computer gespeichert und analysiert werden und dass die vertrauliche Behandlung entsprechend der Datenrechtsslage gewahrt bleibt.

8. Patienteninformation, Einverständniserklärung, Instruktionen:

Die Information der Patienten erfolgt immer mündlich und schriftlich. Die Informationen werden durch die aufklärende Ärztin/Apothekerin ergänzend erläutert und Fragen werden ausführlich geklärt. Zusätzlich wird der Versuchsablauf mündlich von der Versuchsleiterin erklärt und es wird durch Probeläufe geprüft, inwiefern die Aufgabenstellung verstanden wurde. Der Patient gibt sein schriftliches Einverständnis. Die Patienten werden schriftlich darüber informiert, dass die Daten in einem Computer gespeichert und analysiert werden und dass die vertrauliche Behandlung entsprechend der Datenrechtsslage gewahrt bleibt. Der Versuch wird erst begonnen, wenn das Verständnis der Aufgabe sichergestellt ist.

Referenzen:

Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Jun;51(6):745-52.

Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, Hametner EM, Poewe W, Rascol O, Goetz CG, Sampaio C. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Oct;26 Suppl 3:S42-80.

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 Oct;26 Suppl 3:S2-4.

Anhang D (Ethikvoten)

Ethik-Kommission bei der Landesärztekammer Hessen

Landesärztekammer Hessen · Im Vogelsgesang 3 · 60488 Frankfurt am Main

Paracelsus-Elena-Klinik
Prof. Dr. med. C. Trenkwalder
Klinikstraße 16
34128 Kassel

PARACELSUS

KLINIKEN

Elena-Klinik

Kassel

Eing. 05. MAI 2014

Erled.

Im Vogelsgesang 3 60488 Frankfurt am Main
Postfach 90 06 69 60446 Frankfurt am Main
Telefon (069) 97672-119
Telefax (069) 97672-377
E-Mail: ethikkommission@laekh.de
Internet: www.laekh.de

Ihr Zeichen
Tw/gö

(bitte immer angeben)
Unser Zeichen
III/1/am

Datum
2. Mai 2014

MC 101/2014

**Teilnahme von Prüfarzten aus dem Bereich der Landesärztekammer Hessen an dem Forschungsvorhaben:
Studie zur Bestandserhebung des Soll- und Ist-Zustandes bezüglich der Pharmakotherapie von Parkinson-Patienten bezogen auf die ideale evidenzbasierte Therapie nach Kriterien der Arzneimittel-Sicherheit**

Ihr Schreiben vom 22.04.2014, hier eingegangen 24.04.2014

Sehr geehrte Frau Professor Trenkwalder,

nach § 15 Abs. 1 S. 1 der Berufsordnung für die Ärztinnen und Ärzte in Hessen muss sich der Arzt vor der Durchführung biomedizinischer Forschung am Menschen und epidemiologischen Forschungsvorhaben durch eine bei der Ärztekammer oder bei einem Medizinischen Fachbereich gebildete Ethik-Kommission über die mit seinem Vorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen beraten lassen, sofern das betreffende Projekt nicht bereits durch eine der vorgenannten Ethik-Kommissionen beraten wurde.

Mit dem Forschungsvorhaben hat sich bereits die Ethik-Kommission der Philipps-Universität Marburg befasst, so dass mit der Vorlage des Votums dieser Ethik-Kommission vom 17.03.2014 die berufsrechtliche Pflicht zur Anrufung von Ethik-Kommissionen nach § 15 Abs. 1 S. 1 der Berufsordnung für die Ärztinnen und Ärzte in Hessen für die an der Studie teilnehmenden Prüfarzte aus dem Bereich der Landesärztekammer Hessen erfüllt ist.

Die Ethik-Kommission bei der Landesärztekammer Hessen hat beschlossen, keine SAE-Meldungen zu bearbeiten, wenn sie nicht die erstvotierende Ethik-Kommission ist. Sie geht davon aus, dass die erstberatende Ethik-Kommission die SAE-Meldungen überprüft. Wir benötigen daher für diese Studie keine SAE-Meldungen.

Mit freundlichen Grüßen

i.A.

G. Gerke

Geschäftsstelle der Ethik-Kommission



Philipps-Universität - 35032 Marburg

Herrn
Prof. Dr. med. Günter Höglinger
UKGM GmbH – Standort Marburg
Klinik für Neurologie
Baldingerstraße
35033 Marburg

Fachbereich Medizin

Dekanat/Ethikkommission

Prof. Dr. med. Gerd Richter (Vors.)

Tel.: 06421 586 6487

Fax: 06421 586 6585

Sek.: D. Raiss/M. Backes

E-Mail: ethikkom@staff.uni-marburg.de

Anschrift: Baldingerstrasse/Postfach 2360

35032 Marburg

Web: www.med.uni-marburg.de/ethikkomm

Az.: 61/13

Marburg, den 17.03.2014

Studie: „Studie zur Bestandserhebung des Soll- und Ist-Zustandes bezüglich der Pharmakotherapie von Parkinson-Patienten bezogen auf die ideale evidenzbasierte Therapie nach Kriterien der Arzneimittel-Sicherheit“.

Eingereichte Unterlagen:

1. Anschreiben mit Stellungnahme vom 22.02.2014 (eingegangen am 06.03.2014),
2. CRF,
3. CRF Teil 2,
4. Checkliste Ethikkommission,
5. Studienprotokoll,
6. Patienteninformation und Einverständniserklärung mit Datum vom 22.02.2014.

Sehr geehrter Herr Professor Höglinger,

vielen Dank für die Einreichung Ihres revidierten Ethikantrages zur o. g. Studie. Sie haben eine ausführliche Stellungnahme zum Gutachten der Ethikkommission vom 23.01.2014 zur o. g. Studie vorgelegt, in der Sie alle aufgeworfenen Kommentare bearbeiten bzw. erläutern und die formalen Modifikationen in den Patientendokumenten bestätigt haben. Die geänderten Patientendokumente haben Sie uns vorgelegt.

Es bestehen daher nunmehr keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der o. g. Studie. Die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg schließt daher ihr Verfahren mit einem

positiven Ethikkommissionsvotum

ab.

Entsprechend der ausschließlich beratenden Funktion der Ethik-Kommission betrifft dieses Votum nur die ethische Beurteilung der Konzeption, der vorgesehenen Methoden, der Durchführung und Überwachung des betreffenden Projektes sowie der beabsichtigten Patientenaufklärung. Die ärztliche und juristische Verantwortung verbleibt jedoch uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Sekretariat : Frau Raiss Montag – Donnerstag 8.00 – 12.00 Uhr, Freitag 8.00 – 11.00 Uhr
Frau Backes Montag – Donnerstag 14.00 – 16.00 Uhr

Kommissionsmitglieder: Prof. Dr. med. R. Berger, Prof. Dr. jur. G. Freund, Prof. Dr. Dr. H. Brettel, Prof. Dr. med. J.-C. Krieg, Prof. Dr. med. Czubayko, Prof. Dr. med. G. Richter (Vorsitzender), PD Dr. C. Seifart, Prof. Dr. med. Uwe Wagner (stellvertretender Vorsitzender), Prof. Dr. med. R. Maier, Prof. Dr. med. N. Donner-Banzhoff, Dipl. Math. B. Greene Dr. rer. nat. Nina Timmesfeld, Prof. Dr. med. A. Neubauer, PD Dr. B. Tackenberg, Bettina Nieth, Dr. Thomas Neubert, cand. med. Christian Kreisel, cand. med. Martin Fries

- 2 -

Sie geben Sie uns jede Änderung in der Protokolldurchführung bekannt. Es muss dann geklärt werden, ob das Votum der Ethik-Kommission noch Gültigkeit hat.

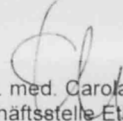
Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, muss der Vorsitzende der Ethik-Kommission unterrichtet werden.

Die Ethik-Kommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den ICH-GCP-Richtlinien.

Außerdem benötigt die Ethik-Kommission einen Bericht nach Abschluss der Studie.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen
für die Ethikkommission des
Fachbereichs Medizin
der Philipps-Universität Marburg

Prof. Dr. med. G. Richter
(Vorsitzender)


PD Dr. med. Carola Seifart
(Geschäftsstelle Ethikkommission)

Anhang E (Patienteninformation und Einverständniserklärung)

KLINIKUM der Philipps-Universität Marburg

Anstalt des öffentlichen Rechts, Sitz Marburg



Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel

Klinikum der Philipps-Universität, Neurologie, Prof. Höglinger, 35043 Marburg

Adresse: Klinik f. Neurologie

Philipps Universität
Baldingerstr.
35043 Marburg,

Tel: +49 6421-586 6428

Fax: +49 6421-586 5384

e-mail: hoegling@uni-marburg.de

Internet: www.uni-marburg.de

Datum: 22.02.2014

Information zur Studie:

„Studie zur Bestandserhebung des Soll- und Ist-Zustandes bezüglich der Pharmakotherapie von Parkinson-Patienten bezogen auf die ideale evidenzbasierte Therapie nach Kriterien der Arzneimittel-Sicherheit“

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

dieses Informationsblatt soll dazu dienen, Sie über die oben genannte Studie aufzuklären mit der Bitte um Ihre Teilnahme. Bevor Sie über eine Teilnahme entscheiden, lesen Sie dieses Informationsblatt bitte sorgfältig. Es beschreibt Einzelheiten der Studie und was von Ihnen bei einer Teilnahme erwartet wird.

1. Worum geht es in der Studie?

Trotz vielfältiger nationaler und internationaler Empfehlungen für die Pharmakotherapie des Morbus Parkinson und seiner Begleiterkrankungen kommt es immer wieder zu Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Medikamenten, unerwünschten Nebenwirkungen oder Anwendungsfehlern.

Dies ist u.a. dadurch bedingt, dass die Pharmakotherapie des Morbus Parkinson und seiner Begleiterkrankungen sehr komplex ist. Daher ist ein umfassendes Medikationsmanagement elementar wichtig.

Bei dieser Studie wird Ihre Aufnahme- und Entlass-Medikation erhoben und mit den Empfehlungen nationaler Leitlinien, internationaler Empfehlungen und Herstellerempfehlungen verglichen.

Neben der Analyse Ihrer Medikationspläne werden Befragungen auf Sie zukommen, um anhand von international anerkannten Skalen den Schweregrad Ihrer Symptome einschätzen zu können.

2. Was wird auf Sie zukommen?

Um Ihren Medikationsplan analysieren zu können, benötigen wir Ihre Erlaubnis zur Einsicht der Unterlagen. Diese Analyse ist für Sie kostenfrei und es bedarf keinerlei Mitarbeit Ihrerseits.

Um den Schweregrad Ihrer Symptome einschätzen zu können, werden wir Sie anhand von international anerkannten Skalen in Form von Fragebögen interviewen.

Um Ihnen möglichst wenig Unannehmlichkeiten zu bereiten, wird die Sie befragende Person während Ihres stationären Aufenthalts oder Ihres Arztbesuches zu Ihnen kommen und die Befragung wird so zeiteffizient wie möglich durchgeführt werden, sodass die Befragung nicht länger als eine Stunde in Anspruch nehmen wird.

3. Können Sie aus der Studie wieder ausscheiden?

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung zurückziehen und die Studie abbrechen, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen. Ebenso können Sie auf Anordnung des Untersuchers zu jedem Zeitpunkt aus der Studie genommen werden.

4. Wie vertraulich werden die Daten behandelt?

Die im Rahmen der Studie aufgezeichneten Daten sowie die Untersuchungsergebnisse werden pseudonymisiert ausgewertet, das heißt ohne Ihre persönlichen Daten (Name, Geburtsdatum etc.). Zu diesem Zweck wird jedem Teilnehmer zu Beginn der Studie per Losverfahren eine Studiennummer (Code-Nr.) zugeteilt. Eine Schlüsselliste, die eine Zuordnung der Code-Nr. zur entsprechenden Person ermöglicht, wird vom Studienleiter sicher und getrennt von den Messdaten verwahrt und zwei Jahre nach Ablauf der Studie vernichtet.

Eine Offenlegung oder Übermittlung der personenbezogenen Daten gegenüber Dritten erfolgt selbstverständlich nicht. Beim Umgang mit den erhobenen Daten wird die Datenschutzrechtslage gewahrt.

Wir wollen Sie hier um die Teilnahme an der oben geschilderten Studie bitten.

Wenn Sie an der Studie teilnehmen möchten, lesen Sie bitte auch noch die Einverständniserklärung genau durch und unterschreiben Sie dieselbe, nachdem alle Ihre Fragen mit dem Versuchsleiter besprochen worden sind.

Ihr Prof. Dr. G. Höglinger in Zusammenarbeit mit der Doktorandin Saskia Müller-Rebstein.



Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel

Klinikum der Philipps-Universität, Neurologie, Prof. Höglinger, 35043 Marburg

Adresse: Klinik f. Neurologie

Philipps Universität
Baldingerstr.
35043 Marburg,

Tel: +49 6421-586 6428

Fax: +49 6421-586 5384

e-mail: hoegling@uni-marburg.de

Internet: www.uni-marburg.de

Datum: 22.02.2014

Einverständniserklärung zur Studie und Einwilligungserklärung zum Datenschutz:

„Studie zur Bestandserhebung des Soll- und Ist-Zustandes bezüglich der Pharmakotherapie von Parkinson-Patienten bezogen auf die ideale evidenzbasierte Therapie“

Ich _____ bin über Wesen, Bedeutung und Tragweite der oben genannten Studie aufgeklärt worden und habe die Patienteninformation gelesen und verstanden. Alle Fragen zu dieser vorgesehenen Studie wurden mit Frau /Herrn _____ zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich hatte genügend Zeit für meine Entscheidung und bin bereit, an der o.g. Studie teilzunehmen. Ich bin mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten und Ihrer Weitergabe entsprechend der Patienteninformation einverstanden.

Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile erwachsen.

Eine Ausfertigung des Aufklärungs-/Informationsblattes und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

Bei klinischen Prüfungen werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Ihre personenbezogenen Daten werden in einer Schlüsseliste beim Studienleiter unter Verschluss verwahrt. Die im Rahmen der geplanten Studie erhobenen Daten werden in pseudonymisierter Form, also ohne Namensnennung und nur unter Verwendung eines Schlüsselcodes, gesammelt und ausgewertet. Die Bestimmungen der ärztlichen Schweigepflicht und des Bundesdatenschutzgesetzes sind gewährleistet.

Falls es nötig sein sollte, einen meiner behandelnden Ärzte bezüglich meiner Medikation oder den durchgeführten Kontrolluntersuchungen zu befragen, gestatte ich eine Entbindung von der Schweigepflicht.

Die Erhebung, Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser Angaben über Ihre Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung

folgende freiwillige Einwilligung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung können Sie nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten/Angaben über meine Gesundheit auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung (pseudonymisiert) bearbeitet werden. Die Daten werden nicht an andere Personen oder Institute weitergegeben. Die Datenauswertung erfolgt an der TU München/ Uni Marburg.

Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung der Angaben über meine Gesundheit ist jederzeit widerruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall dieses Widerrufs werden die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten nicht weiter verwendet.

Ort, Datum

Ort, Datum, Stempel

Unterschrift des Patienten

Unterschrift des Arztes/der Apothekerin

Anhang F (Behandlungsprobleme und Komorbiditäten)

Behandlungsproblem nach CRF Teil I	Abolute Zahl	Relative Zahl in Prozent
Paroxysmale "On-Off"-Fluktiationen	72	56,69
Blasenfunktionstörung	70	55,12
Eingeschränkte Nierenfunktion	67	52,76
Dementielle Entwicklung	65	51,18
Obstipation	65	51,18
Freezing	63	49,61
Haltungsinstabilität/Fallneigung	61	48,03
Durchschlafstörung	61	48,03
Depressive Entwicklung	55	43,31
Ruhetremor	54	42,52
Wearing-off/End-of-dose Akinese	53	41,73
Frühmorgendliche Akinese	50	39,37
Störung des hämatopoetischen Systems	50	39,37
Psychosen	48	37,8
Sialorrhoe	46	36,22
REM-Schlafverhaltensstörung	42	33,07
Choreatische "Peak-dose"- und "Plateau"-Dyskinesien	41	32,28
Haltetremor	39	30,71
Tagesmüdigkeit	39	30,71
Orthostatische Hypotonie	32	25,2
Nächtliche off-Phasen	26	20,47
Biphasische Dyskinesien	26	20,47
Einschlafstörung	23	18,11
Harninkontinenz	23	18,11
Medikamentös induzierte Psychose	19	14,96
Kardiomyopathie	18	14,17
Prostataadenom/-carzinom	18	14,17
Depression	18	14,17
AV-Block	17	13,39
Off-Dystonien	14	11,02
Einschlafattacken	14	11,02
Klappenerkrankungen	14	11,02
Risiko-Gruppe Elektrolytstörungen	12	9,45
Diabetes mellitus	12	9,45
Impulskontrollstörung	11	8,66
Arrythmia absoluta	11	8,66
Restless Legs Syndrom	11	8,66
Herzinfarkt-Anamnese	10	7,87
Obstruktive Bronchialerkrankungen	10	7,87
Anorexie	10	7,87
Herzinsuffizienz	9	7,09
Herzschrittmacher	8	6,3

Synkopen in der Anamnese	8	6,3
Schlaganfall in der Anamnese oder Risikopatient	7	5,51
Engwinkelglaukom	5	3,94
Abhängigkeit von Alkohol, Schlafmitteln, Opioiden, Intoxikatione	5	3,94
Hypokaliämie	5	3,94
Erektile Dysfunktion	4	3,15
Asthma	4	3,15
Chronische Obstipation	4	3,15
Suizidales Verhalten, Suizidversuch in der Anamnese	4	3,15
Sinusnotensyndrom	3	2,36
Epilepsie	3	2,36
Insomnie	2	1,57
Long-QT-Syndrom	2	1,57
Dickdarmerkrankungen	2	1,57
Zustand nach Ileus	2	1,57
ZNS-Tumor	2	1,57
Punding	1	0,79
Myokarditis	1	0,79
Helicobacter Pylori Infektion	1	0,79
Verzögerte Magenentleerung	1	0,79
Eingeschränkte Leberfunktion	1	0,79
Myasthenia gravis	1	0,79
Delirien	1	0,79
Schizophrenie	1	0,79
Hypomagnesiämie	1	0,79

Abbildung 61: Behandlungsprobleme in der Studienpopulation nach Fragekatalog des CRF Teil I in absoluten Zahlen und in Prozent

ICD 10 Code	Bezeichnung nach ICD 10 Code	Absolute Zahl	Relative Zahl in %
F 06	Andere psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	97	76,38
G 25	Sonstige extrapyramidale Krankheiten und Bewegungsstörungen	64	50,39
I 10	Essentielle (primäre) Hypertonie	63	49,61
G 47	Schlafstörungen	29	22,83
Z 96	Vorhandensein von anderen funktionellen Implantaten	29	22,83
N 39	Sonstige Krankheiten des Harnsystems	28	22,05
Z 45	Anpassung und Handhabung eines implantierten medizinischen Gerätes	23	18,11
F 02	Demenz bei anderenorts klassifizierten Krankheiten	22	17,32
Z 92	Medizinische Behandlung in der Eigenanamnese	21	16,54
I 25	Chronische ischämische Herzkrankheit	18	14,17

E 03	Sonstige Hypothyreose	17	13,39
E 78	Störungen des Lipoproteinstoffwechsels und sonstige Lipidämien	17	13,39
I 48	Vorhofflimmern und Vorhofflattern	14	11,02
M 51	Sonstige Bandscheibenschäden	12	9,45
R 47	Sprech- und Sprachstörungen, anderenorts nicht klassifiziert	12	9,45
E 11	Diabetes mellitus, Typ 2	11	8,66
I 95	Hypotonie	11	8,66
M 47	Spondylose	11	8,66
E 53	Mangel an sonstigen Vitaminen des Vitamin-B-Komplexes	10	7,87
F 63	Abnorme Gewohnheiten und Störungen der Impulskontrolle	10	7,87
G 62	Sonstige Polyneuropathien	9	7,09
Z 95	Vorhandensein von kardialen oder vaskulären Implantaten oder Transplantaten	9	7,09
B 96	Sonstige näher bezeichnete Bakterien als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind	8	6,3
E 66	Adipositas	8	6,3
I 34	Nichtrheumatische Mitralklappenkrankheiten	7	5,51
I 50	Herzinsuffizienz	7	5,51
M 48	Sonstige Spondylopathien	7	5,51
D 64	Sonstige Anämien	6	4,72
I 67	Sonstige zerebrovaskuläre Krankheiten	6	4,72
M 54	Rückenschmerzen	6	4,72
N 40	Prostatahyperplasie	6	4,72
F 32	Depressive Episode	5	3,94
G 63	Polyneuropathie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten	5	3,94
I 35	Nichtrheumatische Aortenklappenkrankheiten	5	3,94
J 44	Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit	5	3,94
M 41	Skoliose	5	3,94
M 81	Osteoporose ohne pathologische Fraktur	5	3,94
G 24	Dystonie	4	3,15
I 11	Hypertensive Herzkrankheit	4	3,15
K 59	Sonstige funktionelle Darmstörungen	4	3,15
Z 29	Notwendigkeit von anderen prophylaktischen Maßnahmen	4	3,15
Z 99	Langzeitige Abhängigkeit von unterstützenden Apparaten, medizinischen Geräten oder Hilfsmitteln, anderenorts nicht klassifiziert	4	3,15
E 04	Sonstige nichttoxische Struma	3	2,36
E 87	Sonstige Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes sowie des Säure-Basen-Gleichgewichts	3	2,36
E 89	Endokrine und Stoffwechselstörungen nach medizinischen Maßnahmen, anderenorts nicht klassifiziert	3	2,36
F 33	Rezidivierende depressive Störung	3	2,36
G 40	Epilepsie	3	2,36
G 55	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei anderenorts klassifizierten Krankheiten	3	2,36
H 40	Glaukom	3	2,36

I 26	Lungenembolie	3	2,36
I 69	Folgen einer zerebrovaskulären Krankheit	3	2,36
K 44	Hernia diaphragmatica	3	2,36
M 80	Osteoporose mit pathologischer Fraktur	3	2,36
R 13	Dysphagie	3	2,36
R 52	Schmerz, anderenorts nicht klassifiziert	3	2,36
Z 85	Bösartige Neubildung in der Eigenanamnese	3	2,36
Z 88	Allergie gegenüber Arzneimitteln, Drogen oder biologisch aktiven Substanzen in der Eigenanamnese	3	2,36
C 50	Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]	2	1,57
C 61	Bösartige Neubildung der Prostata	2	1,57
F 40	Phobische Störungen	2	1,57
F 41	Andere Angststörungen	2	1,57
F 43	Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen	2	1,57
G 91	Hydrozephalus	2	1,57
I 44	Atrioventrikulärer Block und Linksschenkelblock	2	1,57
I 65	Verschluss und Stenose präzerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt	2	1,57
I 73	Sonstige periphere Gefäßkrankheiten	2	1,57
I 80	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis	2	1,57
I 87	Sonstige Venenkrankheiten	2	1,57
K 29	Gastritis und Duodenitis	2	1,57
M 15	Polyarthrose	2	1,57
M 17	Gonarthrose [Arthrose des Kniegelenkes]	2	1,57
M 50	Zervikale Bandscheibenschäden	2	1,57
M 75	Schulterläsionen	2	1,57
R 60	Ödem, anderenorts nicht klassifiziert	2	1,57
R 94	Abnorme Ergebnisse von Funktionsprüfungen	2	1,57
S 06	Intrakranielle Verletzung	2	1,57
M 99	Lumbale Dekompression und Spondylose	1	0,79
B 02	Zoster	1	0,79
B 16	Akute Virushepatitis B	1	0,79
C 25	Bösartige Neubildung des Pankreas	1	0,79
C 44	Sonstige bösartige Neubildungen der Haut	1	0,79
C 60	Bösartige Neubildung des Penis	1	0,79
C 71	Bösartige Neubildung des Gehirns	1	0,79
C 78	Sekundäre bösartige Neubildung der Atmungs- und Verdauungsorgane	1	0,79
C 81	Hodgkin-Lymphom [Lymphogranulomatose]	1	0,79
D 41	Neubildung unsicheren oder unbekanntem Verhaltens der Harnorgane	1	0,79
D 50	Eisenmangelanämie	1	0,79
D 68	Sonstige Koagulopathien	1	0,79
E 05	Hyperthyreose [Thyreotoxikose]	1	0,79
E 07	Sonstige Krankheiten der Schilddrüse	1	0,79
E 10	Diabetes mellitus, Typ 1	1	0,79

E 79	Störungen des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels	1	0,79
F 07	Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	1	0,79
F 13	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika	1	0,79
F 17	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak	1	0,79
F 20	Schizophrenie	1	0,79
F 31	Bipolare affektive Störung	1	0,79
G 23	Sonstige degenerative Krankheiten der Basalganglien	1	0,79
G 31	Sonstige degenerative Krankheiten des Nervensystems, anderenorts nicht klassifiziert	1	0,79
G 53	Krankheiten der Hirnnerven bei anderenorts klassifizierten Krankheiten	1	0,79
G 81	Hemiparese und Hemiplegie	1	0,79
G 82	Paraparese und Paraplegie, Tetraparese und Tetraplegie	1	0,79
G 93	Sonstige Krankheiten des Gehirns	1	0,79
G 95	Sonstige Krankheiten des Rückenmarkes	1	0,79
H 33	Netzhautablösung und Netzhautriss	1	0,79
H 93	Sonstige Krankheiten des Ohres, anderenorts nicht klassifiziert	1	0,79
I 38	Endokarditis, Herzklappe nicht näher bezeichnet	1	0,79
I 42	Kardiomyopathie	1	0,79
I 45	Sonstige kardiale Erregungsleitungsstörungen	1	0,79
I 49	Sonstige kardiale Arrhythmien	1	0,79
I 63	Hirnfarkt	1	0,79
I 83	Varizen der unteren Extremitäten	1	0,79
J 42	Nicht näher bezeichnete chronische Bronchitis	1	0,79
J 45	Asthma bronchiale	1	0,79
K 43	Hernia ventralis	1	0,79
K 57	Divertikulose des Darmes	1	0,79
K 65	Peritonitis	1	0,79
K 80	Cholelithiasis	1	0,79
K 82	Sonstige Krankheiten der Gallenblase	1	0,79
L 92	Seborrhoische Keratose	1	0,79
M 10	Gicht	1	0,79
M 20	Erworbene Deformitäten der Finger und Zehen	1	0,79
M 24	Sonstige näher bezeichnete Gelenkschädigungen	1	0,79
M 45	Spondylitis ankylosans	1	0,79
M 79	Sonstige Krankheiten des Weichteilgewebes, anderenorts nicht klassifiziert	1	0,79
M 96	Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems nach medizinischen Maßnahmen, anderenorts nicht klassifiziert	1	0,79
N 18	Chronische Nierenkrankheit	1	0,79
N 28	Sonstige Krankheiten der Niere und des Ureters, anderenorts nicht klassifiziert	1	0,79
Q 35	Gaumenspalte	1	0,79
R 41	Sonstige Symptome, die das Erkennungsvermögen und das	1	0,79

	Bewusstsein betreffen		
R 42	Schwindel und Taumel	1	0,79
S 02	Fraktur des Schädels und der Gesichtsschädelknochen	1	0,79
S 20	Oberflächliche Verletzung des Thorax	1	0,79
S 22	Fraktur der Rippe(n), des Sternums und der Brustwirbelsäule	1	0,79
S 32	Fraktur der Rippe(n), des Sternums und der Brustwirbelsäule	1	0,79
S 62	Fraktur im Bereich des Handgelenkes und der Hand	1	0,79
S 92	Fraktur des Fußes [ausgenommen oberes Sprunggelenk]	1	0,79
T 78	Unerwünschte Nebenwirkungen, anderenorts nicht klassifiziert	1	0,79
Z 91	Risikofaktoren in der Eigenanamnese, anderenorts nicht klassifiziert	1	0,79
Z 94	Zustand nach Organ- oder Gewebetransplantation	1	0,79
C 64	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken	0	0
Z 09	Nachuntersuchung nach Behandlung wegen anderer Krankheitszustände außer bösartigen Neubildungen	0	0

Abbildung 62: Anzahl der bestehenden Komorbiditäten in der Studienpopulation nach ICD 10 Code in absoluten Zahlen und in Prozent

Anhang G (Zuordnung von ATC-Codes zu den Wirkstoffgruppen aus CRF II)

Neuroleptika	Sedierende Arzneimittel	Sedativa, Benzodiazipine, Antipsychotika, Antidepressiva	Antihypertensiva und herzkaktive Arzneimittel
N05AA	A06AX05	N05A	C01
N05AB	A07AD03	N06A	C02
N05AC	C02AC05	N05BA04	C03
N05AD	C02CA06	N05CF01	C04
N05AE	C03AA03	N03AE01	C05
N05AF	C03BA04	N05CD03	C06
N05AG	C03CA01	N05BA06	C07
N05AL	C03CA04	N05BA01	C08
N05AN	C03DA01	N05CF02	C09
N05AX	C07AA05	N05BA12	
N05AH01	C07AB02	N05BA08	QT-Zeit verlängernde Arzneimittel
N05AH03	C07AB07	N05CD06	N04BB01
N05AH05	C07AB12	N05CP01	N06BB09
N05AH06	C07AG02		N06AB04
	C08	ZNS Medikamente	N05AH02
Erlaubte Neuroleptika	C09	N01	A03FA03
N05AH02	C10AX09	N02	C08CA03
N05AH04	G04BD04	N03	J01MA12
	G05BA04	N05	C01CA17
Sympathomimetika	J01MA12	N06	N05AH04
R01AA	L04AX03	N07	R03AC02
R01AB	M01AB05	N04A	N06AB06
R03AC	M01AE05	N04BA	D11AH01
C01CA	M01AE02	N04BB	L02BA01
	M01AH05	N04BC	M03BX02
Eisenpräparate	M03BX02	N04BD	N06AX16
B03A	M04AA01	N04BX01	N04BX03
	N02AA55	N04BX02	P01BC01
Hormonsubstitution	N02AB03		N06AB10
G03C	N02AX01	Trizyklische Antidepressiva	N06AX11
	N02BA01	N06AA05	
Gyrasehemmer	N03AE01	N06AA09	Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
J01MA12	N03AX09		N06AX16
	N03AX11	Tetrazyklische Antidepressiva	N06AX12
Anticholinergika	N03AX12	N06AX11	N06AX21

A03BB01	N03AX14		
R03BB04	N03AX16	Antipsychotika	Serotonin- Wiederaufnahmehemmer
G04BD09	N04AA02	N05A	N06AB
N04AA02	N04BA02		
G04BD02	N04BC04	Opioide	Antihistaminika
	N04BC07	N02A	R06AD02
	N04BC08		
	N04BC09	CYP2C9 Substrate	CYP2D6 Substrate
	N04BX01	M01AB05	C07AB02
	N04BX02	M01AE01	N02AX02
	N04BX03	A10BB12	L02BA01
	N05AH02	C09DA04	C07AG02
	N05AH04	C10AA04	S01ED51
	N05BA01	C03CA04	N06AA09
	N05BA04	B01AA04	N06AX16
	N05BA06	C09CA01	C07AB03
	N05BA08	M01AE02	N05AH02
	N05BA12	N06AA09	
	N05CD03	C09CA06	CYP1A2 Hemmer oder Induktoren
	N05CD06	B01AC04	A02BC01
	N05CF01	C09CA03	A10AB01
	N05CF02		A10AB05
	N05CH01		A10AD04
	N05CP01		A10AE04
	N06AA05		A10AE05
	N06AA09		J01MA12
	N06AB04		C08DA01
	N06AB06		G03CA04
	N06AB10		N06AB08
	N06AX11		
	N06AX21		
	N06BX03		
	N06DA03		
	N06DX01		
	R05DB05		
	R06AD02		

Anhang H (Verschriebene Wirkstoffe in der Komedikation nach ATC-Klassifizierung)

A	A01
Alimentäres System und Stoffwechsel	Stomatologika
Macrogol	Kamillenblütenextrakt/Lidocain
Domperidon	
Omeprazol	A02
Metformin	Mittel bei säurebedingten Erkrankungen
Ranitidin	Omeprazol
Cholecalciferol	Ranitidin
Lactulose	Pantoprazol
Pantoprazol	Esomeprazol
Magnesium	Hydrotalcit
Esomeprazol	Pirenzepin
Calcium	Aluminiumoxid, Magnesiumoxid
Magnesiumcitrat/Magnesiumhydrogenglutamat	
Insulinglargin	A03
	Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen
Insulin Aspart	Domperidon
Bisacodyl	Simeticon
Insulin detimir	Butylscopolaminiumbromid
Sitagliptin	
Kaliumchlorid	A06
Simeticon	Laxantien
Hydrotalcit	Macrogol
Insulin lispro	Lactulose
Benfotiamin	Bisacodyl
Liraglutide	Prucaloprid
Pirenzepin	
Aluminiumoxid, Magnesiumoxid	A10
Glimepirid	Antidiabetika
Insulin human	Metformin
Loperamid	Insulinglargin
Butylscopolaminiumbromid	Insulin Aspart
Prucaloprid	Insulin detimir
Kamillenblütenextrakt/Lidocain	Sitagliptin
Calcium/Vitamin D3	Insulin lispro
Calciumcarbonat	Liraglutide
Kaliumhydrogencarbonat	Glimepirid
	Insulin human
	A11
	Vitamine
	Cholecalciferol

Benfotiamin

A12

Mineralstoffe

- Magnesium
- Calcium
- Magnesiumcitrat/Magnesiumhydrogenglutamat
- Kaliumchlorid
- Calcium/Vitamin D3
- Calciumcarbonat
- Kaliumhydrogencarbonat

B

Blut und blutbildende Organe

- Dabigatran
- Vitamin B12
- Phenprocoumon
- Acetylsalicylsäure
- Prasugrel
- Folsäure
- Rivaroxaban
- Clopidogrel
- Enoxaparin-Natrium
- Nadroparin
- Eisen
- Hydroxocobalamin, Pyridoxin, Folsäure
- Certoparin-Natrium

C	C01
----------	------------

Kardiovaskuläres System	Herztherapie
--------------------------------	---------------------

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Bisoprolol Lercanidipin Torasemid Nitroglycerin Atorvastatin Metoprolol Valsartan Amlodipin Enalapril Ramipril Furosemid Candesartan Captopril Simvastatin Chlortalidon | <ul style="list-style-type: none"> Nitroglycerin β-Acetyldigoxin Digitoxin Midodrin Isosorbiddinitrat Molsidomin Campher/Weißdorn |
|---|--|

C02

Antihypertonika

- Moxonidin
- Urapidil

C03

Diuretika

Metoprololsuccinat
 Ezetimib
 Spironolacton
 Losartan
 Hydrochlorothiazid
 β -Acetyldigoxin
 Verapamilhydrochlorid
 Nebivolol
 Carvedilol
 Digitoxin
 Propanolol
 Olmesartan
 Nitrendipin
 Atenolol
 Midodrin
 Fenofibrat
 Fluvastatin
 Isradipin
 Moxonidin
 Lisinopril
 Valsartan/Hydrochlorothiazid
 Pravastatin
 Isosorbiddinitrat
 Molsidomin
 Aescin
 Urapidil
 Campher/Weißdorn
 Irbesartan
 Losartan/Hydrochlorothiazid
 Heparin

Torasemid
 Furosemid
 Chlortalidon
 Spironolacton
 Hydrochlorothiazid

C05

Vasoprotektoren

Aescin
 Heparin

C07

Beta-Adrenorezeptoren-Antagonisten

Bisoprolol
 Metoprolol
 Metoprololsuccinat
 Nebivolol
 Carvedilol
 Propanolol
 Atenolol

C08

Calciumkanalblocker

Lercanidipin
 Amlodipin
 Verapamilhydrochlorid
 Nitrendipin
 Isradipin

C09

Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System
--

Valsartan
 Enalapril
 Ramipril
 Candesartan
 Captopril
 Losartan
 Olmesartan
 Lisinopril
 Valsartan/Hydrochlorothiazid
 Irbesartan
 Losartan/Hydrochlorothiazid

C10

Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen

Atorvastatin

Simvastatin
Ezetimib
Fenofibrat
Fluvastatin
Pravastatin

D

Dermatika

Salbei
Diclofenac
Fusidinsäure
Tacrolimus
Povidon-Iod
Bifonazol
Ketoconazol
Jod
Dexpanthenol
Clotrimazol

G

Urogenitalsystem und Sexualhormone

Oxybutynin
Tamsulosin
Methionin
Finasterid
Dutasterid
Sabalıs serulatae extractum
Sabalfrüchte
Silodosin
Tropiumchlorid
Estrıol
Brennessel

H

Hormone, systemisch (ohne Sexualhormone)

Jodid
L-Thyroxin/Kaliumiodid
Levothyroxin
Fludrocortison
Kaliumiodid
Liothyronin
Levothyroxin/Liothyronin

J
Antinfektiva für systemische Gabe

Phenoxymethylpenicillin K
 Levofloxacin
 Aciclovir

L
Antineoplastische und immunmodulierende Substanzen

Tamoxifen
 Methotrexat
 Conium

M
Muskel- und Skelettsystem

Ibuprofen
 Tizanidin
 Colchicin
 Diclofenac
 Allopurinol
 Etoricoxib
 Alendronsäure/Colecalciferol
 Alendronsäure
 Naproxen
 Methocarbamol
 Chondroitinpolysulfat/Salicylsäure

N	N01	N06	N05
Nervensystem (ohne Parkinson Medikamente)	Anästhetika	Psychoanaleptika	Psycholeptika
Acetylsalicylsäure	Lidocain	Rivastigmin	Quetiapin
Quetiapin		Mirtazapin	Oxazepam
Rivastigmin	N02	Citalopram	Zopiclon
Oxazepam	Analgetika	Opipramol	Flunitrazepam
Novaminsulfon	Acetylsalicylsäure	Bupropion	Lorazepam
Mirtazapin	Novaminsulfon	Escitalopram	Zolpidem
Citalopram	Paracetamol	Sertralin	Alprazolam
Opipramol	Tilidin/Naloxon	Venlafaxin	Baldrian
Bupropion	Oxycodon/Naloxon	Memantin	Bromazepam
Zopiclon	Fentanyl	Piracetam	Diazepam
Flunitrazepam	Tramadol	Duloxetin	Lormetazepam
Paracetamol		Amitriptylin	Clozapin

Biperiden	N03	Ginkgo-biloba-Blätter	Baldrianwurzel-Trockenextrakt
Escitalopram	Antiepileptika		Melatonin
Tilidin/Naloxon	Gabapentin	N06A	
Lorazepam	Levetiracetam	Antidepressiva	N05A
Zolpidem	Clonazepam	Mirtazapin	Antipsychotika
Alprazolam	Pregabalin	Citalopram	Quetiapin
Baldrian	Primidon	Opipramol	Clozapin
Sertralin	Carbamazepin	Bupropion	
Gabapentin	Lamotrigin	Escitalopram	N05B
Levetiracetam	Topiramate	Sertralin	Anxiolytika
Venlafaxin		Venlafaxin	Oxazepam
Memantin	N07	Duloxetin	Lorazepam
Oxycodon/Naloxon	Andere Mittel	Amitriptylin	Alprazolam
Clonazepam	Distigminbromid		Bromazepam
Pregabalin		N06B	Diazepam
Camphora		Psychostimulantien	
Fentanyl		Piracetam	N05C
			Hypnotika und Sedativa
Bromazepam		N06D	Zopiclon
Diazepam		Antidementiva	Flunitrazepam
Lidocain		Rivastigmin	Zolpidem
Lormetazepam		Memantin	Baldrian
Apixaban		Ginkgo-biloba-Blätter	Lormetazepam
Piracetam			Baldrianwurzel-Trockenextrakt
			Melatonin
Clozapin			
Duloxetin			
Distigminbromid			
Tramadol			
Amitriptylin			
Ginkgo-biloba-Blätter			
Primidon			
Baldrianwurzel-Trockenextrakt			
Carbamazepin			
Melatonin			
Lamotrigin			
Topiramate			

P
Antiparasitäre Substanzen, Insektizide, Repellenzien

Chininsulfat

R

Respirationstrakt

Promethazin
Thymianextrakt
Theophyllin
Formoterol
Xylometazolin
Acidiniumbromid
Acetylcystein
Salbutamol
Pentoxyverin
Budesonid
Tiotropiumbromid
Beclomethason
Fenoterol

S

Sinnesorgane

Tafluprost
Brinzolamid
Dorzolamid
Polyethylenglykol
Travoprost
Latanoprost
Brimonidin
Bimatoprost
Hypromellose
Dexamethason
Povidon
Retinolpalmitat
Timolol
Hyaluronsäure
Dexamethason/Gentamicin
Gentamicin

Literaturverzeichnis

- [1] Statistisches Bundesamt, Deutsches Zentrum für Altersfragen, Robert Koch-Institut, „Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Gesundheit und Krankheit im Alter,“ Robert Koch-Institut, Berlin, 2009.
- [2] F. Bergert, M. Braun und K. Ehrenthal et al., Hausärztliche Leitlinie Multimedikation, Empfehlungen zum Umgang mit Multimedikation bei Erwachsenen und geriatrischen Patienten, Berlin: Ärztliches Zentrum für Qualität, 2013.
- [3] M. Van den Akker, F. Brutnix und J. Knottnerus, „Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature,“ *Eur J General Pract*, Nr. 2, pp. 65 - 70, September 1996.
- [4] E. Steinhagen-Thiessen und M. Borchelt, „Morbidity, Medikation und Funktionalität im Alter,“ in *Die Berliner Altersstudie*, Berlin, Akademie Berlin, 2010, pp. 175 - 207.
- [5] U. Schwabe und D. Paffrath, Arzneimittelverordnungsreport 2015: Aktuelle Zahlen, Kosten, Trends und Kommentare, Berlin Heidelberg: Springer, 2015, pp. 925 - 1095.
- [6] Norwegian Institute of Public Health, „WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology,“ [Online]. Available: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. [Zugriff am 1 November 2016].
- [7] Statistisches Bundesamt, „Gesundheitsberichterstattung des Bundes,“ [Online]. Available: http://www.gbe-bund.de/glossar/DDD_Tagesdosen.html. [Zugriff am 1 November 2016].
- [8] „Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information,“ [Online]. Available: https://www.dimdi.de/static/de/amg/aktuelles/news_0382.html_319159480.html. [Zugriff am 1 November 2016].
- [9] M. Gosch, „Polypharmakotherapie - das Dilemma der Leitlinien,“ in *45. Kongress für Allgemeinmedizin und Familienmedizin*, Salzburg, 2011.
- [10] P. Thürmann und G. Selke, „Arzneimittelversorgung älterer Patienten,“ in

Versorgungsreport 2013/2014, Stuttgart, Schattauer Verlag, 2014.

- [11] G. Deuschl, W. Oertel und H. Reichmann et al., „Parkinson-Syndrome - Diagnostik und Therapie,“ 01 Januar 2016. [Online]. Available: <http://www.dgn.org/leitlinien/3219-030-010-idiopathisches-parkinson-syndrom>. [Zugriff am 05 11 2016].
- [12] Deutsche Gesellschaft für Neurologie, „Leitlinien,“ [Online]. Available: http://www.dgn.org/leitlinien/weitere-neuromedizinische-leitlinien/index.php?option=com_content&view=article&id=2964&Itemid=337. [Zugriff am 06 11 2016].
- [13] H. Reichmann, Therapie Tabellen, Bd. 62, Pentenried: Westermayer Verlags-GmbH, 2015.
- [14] A. Lees, „The on-off phenomenon,“ *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Nr. 52, pp. 29 - 37, Juni 1989.
- [15] T. Herdegen, „Pharmakotherapie von nicht-motorischen Parkinson-Symptomen,“ in *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*, Stuttgart, Thieme Verlag, 2014.
- [16] J. Möller, K. Stiasny und W. Cassel et al., „Schlafattacken“ bei Parkinson-Patienten Eine Nebenwirkung von Nonergolin-Dopaminagonisten oder ein Klasseneffekt von Dopamimetika,“ *Der Nervenarzt*, Nr. 8, pp. 670 - 676, 2000.
- [17] P. Lewitt, „Levodopa for the treatment of Parkinson's disease,“ *New England J Med.*, Nr. 359, pp. 2468 - 2476, Dezember 2008.
- [18] C. Trenkwalder, M. Krukemeyer und G. Möllenhoff et al., Parkinson: Die Krankheit verstehen und bewältigen, Stuttgart: Schattauer, 2015.
- [19] R. Gray, N. Ives und C. Rick et al., „Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial,“ *The Lancet*, Nr. 384, p. 1196 –1205, Juni 2014.
- [20] W. Oertel, G. Deuschl und W. Poewe, Parkinson Syndrome und andere Bewegungsstörungen, Stuttgart: Thieme Verlag, 2011.

- [21] O. Rose und K. Friedland, *Angewandte Pharmakotherapie*, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2014.
- [22] „Fachinformation Levodopa,“ [Online]. Available: www.rote-liste.de. [Zugriff am 02 März 2015].
- [23] H. Reichmann, „M. Parkinson: Stellenwert der Dopaminagonisten,“ *ARS Medici*, Nr. 10, pp. 467 - 470, 2005.
- [24] „Fachinformation Rotigotin,“ [Online]. Available: www.rote-liste.de. [Zugriff am 02 März 2015].
- [25] „Fachinformation Piribedil,“ [Online]. Available: www.rote-liste.de. [Zugriff am 02 März 2015].
- [26] „Fachinformation Pramipexol,“ [Online]. Available: www.rote-liste.de. [Zugriff am 02 März 2015].
- [27] „Fachinformation Ropinirol,“ [Online]. Available: www.rote-liste.de. [Zugriff am 02 März 2015].
- [28] „Fachinformation Apomorphin,“ [Online]. Available: www.rote-liste.de. [Zugriff am 02 März 2015].
- [29] O. Benkert und H. Hippus, *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*, Heidelberg: Springer Medizin, 2014.
- [30] D. Brooks, „Safety and tolerability of COMT inhibitors,“ *Neurology*, Nr. 62, Januar 2004.
- [31] „Fachinformation Tolcapon,“ [Online]. Available: www.rote-liste.de. [Zugriff am 02 März 2015].
- [32] „Fachinformation Entacapon,“ [Online]. Available: www.rote-liste.de. [Zugriff am 02 März 2015].
- [33] M. Ufer, J. Svensson und K. Krausz et al., „Identification of cytochromes P450 2C9 and 3A4 as the major catalysts of phenprocoumon hydroxylation in vitro,“ *Eur J Clin Pharmacol*, Nr. 60, pp. 173 - 182, Mai 2004.

- [34] O. Rascol, D. Brooks und E. Melamed et. al., „Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial.,“ *The Lancet*, Nr. 365, pp. 947 - 954, März 2005.
- [35] Pharma Zeitung, „EU-Kommission erteilt Zulassung für Xadago® (Safinamid) für Parkinson Patienten im mittleren bis späten Erkrankungsstadium.,“ [Online]. Available: <http://www.pharma-zeitung.de/parkinson-krankheit-pd-eu-kommission-erteilt-zulas.7200.php>. [Zugriff am 27 Februar 2015].
- [36] Deutsche Apotheker Zeitung, „Safinamid hilft bei Parkinson - Eingriff in zwei Neurotransmitter Systeme,“ *Deutsche Apotheker Zeitung*, Nr. 23, 2015.
- [37] M. Arand, „Pharmakotherapie des Morbus Parkinson: Safinamid mit dualem Mechanismus,“ *Deutsches Ärzteblatt*, Nr. 112, p. 20, 2015.
- [38] C. Cattaneo, M. Sardina und E. Bonizzoni, „Safinamides as Add-On Therapy to Levodopa in Mid- to Late-Stage Parkinson's Disease Fluctuating Patients: Post hoc Analyses of Studies 016 and SETTLE,“ *J Parkinsons Dis.*, Nr. 6, pp. 165 - 173, 2016.
- [39] R. Borgohain, J. Szasz und P. Stanzione et al., „Two-year, randomized, controlled study of sadinamide as add-on to Levodopa in mid to late Parkinson's Disease,“ *Mov Disord*, Nr. 29, pp. 1273 - 1280, 2014.
- [40] „Fachinformation Safinamid,“ [Online]. Available: www.rote-liste.de. [Zugriff am 01 Februar 2016].
- [41] „Fachinformation Selegilin,“ [Online]. Available: www.rote-liste.de. [Zugriff am 02 März 2015].
- [42] „Fachinformation Rasagilin,“ [Online]. Available: www.rote-liste.de. [Zugriff am 02 März 2015].
- [43] Der Arzneimittelbrief, „Serotonin-Syndrom als additive Wechselwirkung unter Fentanyl,“ *Der Arzneimittelbrief*, Nr. 47, 2013.
- [44] K. Aktoris, U. Förstermann und B. Hofmann et al., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, München: Elsevier, 2004.

- [45] E. Luginger, G. Wenning und S. Bösch et. al., „Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson`s disease.,“ *Mov Disord*, Nr. 15, pp. 873 - 878, September 2000.
- [46] K. Wenzel-Seifert, M. Wittmann und E. Haen, „Psychopharmakaassoziierte QTc-Intervall-Verlängerung und Torsade de Pointes,“ *Deutsches Ärzteblatt*, Nr. 108, pp. 687 - 693, 2011.
- [47] J. Schwarz, A. Storch und T. Brandt et. al., *Parkinson-Syndrome: Grundlagen, Diagnostik und Therapie (Klinische Neurologie)*, Stuttgart: Kohlhammer, 2007.
- [48] „Fachinformation Amantadin,“ [Online]. Available: www.rote-liste.de. [Zugriff am 02 März 2015].
- [49] „Fachinformation Budipin,“ [Online]. Available: www.rote-liste.de. [Zugriff am 02 März 2015].
- [50] C. Greiner, „Serie Interaktionslexikon, Teil 2: Interaktionen,“ *NeuroTransmitter*, pp. 53 - 55, November 2009.
- [51] M. Seiferheld, „Interaktionen in der Psychopharmakotherapie,“ [Online]. Available: http://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/Kliniken/Kinder_Jugendpsychiatrie/Praesentationen/Interaktionen.pdf. [Zugriff am 28 Juni 2016].
- [52] N. Siegmund-Schulze, „Nephrologie: Eine schlechte Nierenfunktion im Alter ist kein Naturgesetz,“ *Deutsches Ärzteblatt*, Nr. 104, p. 49, Dezember 2007.
- [53] C. Clase, A. Garg und B. Kiberd, „Prevalence of Low Glomerular Filtration Rate in Nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III),“ *J Am Soc Nephrol*, Nr. 13, pp. 1338 - 1349, May 2002.
- [54] V. Hafner, B. Grün und C. Markert et al., „Arzneimittelinteraktionen,“ *Der Internist, Sonderdruck für W.E. Haefeli*, Nr. 51, pp. 359 - 370, 2010.
- [55] Spektrum, „Pharmakokinetik, Lexikon der Biologie,“ [Online]. Available: <http://www.spektrum.de/lexikon/biologie/pharmakokinetik/50915>. [Zugriff am 09 März 2016].

- [56] S. Oetzel, „Cytochrome P450: Enzymfamilie mit zentraler Bedeutung,“ *Pharmazeutische Zeitung*, Nr. 07, 2012.
- [57] C. Greiner, „Serie Interaktionslexikon, Teil 3: Cytochrom P450 Insoenzyme, Teil 1: Substrate, Induktoren und Inhibitoren,“ *NeuroTransmitter*, Dezember 2009.
- [58] M. Martin-Facklam, J. Drewe und W. Haefeli, „Arzneimittel-Interaktionen am Cytochrom-P450-System,“ *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, Nr. 125, pp. 63 - 67, 2000.
- [59] H. Petri, „CYP450-Wechselwirkungen: Interaktionen der SSRI-Antidepressiva,“ *Deutsches Ärzteblatt*, Nr. 112, pp. 33-34, 2015.
- [60] Department of Medicine, Indiana University, „In Memoriam, David A. Flockhart PhD, MD,“ [Online]. Available: <http://medicine.iupui.edu/flockhart>. [Zugriff am 12 August 2016].
- [61] Indiana University, Department of Medicine, „P450 Drug interaction table,“ [Online]. Available: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table>. [Zugriff am 21 März 2016].
- [62] F. Ackermann-Ball, „Synopsis der Arzneimittel-Interaktionen durch Cytochrome P450,“ [Online]. Available: http://www.kardiolab.ch/CYP450_2JSI.html. [Zugriff am 05 Juli 2016].
- [63] W. Haverkamp, G. Breithardt und A. Camm et al., „The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications,“ *Cardiovasc Res.*, Nr. 47, pp. 219 - 233, August 2000.
- [64] C. Van Noord, M. Eijgelsheim und B. Stricker, „Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation,“ *Br J Clin Pharmacol*, Nr. 70, pp. 16 - 23, Juli 2010.
- [65] E. Harrigan, J. Miceli und R. Anziano et al., „A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition,“ *J Clin Psychopharmacology*, Nr. 24, Februar 2004.
- [66] D. Altmann, U. Eggmann und P. Ammann, „Medikamentös induzierte Verlängerung des QT-Intervalls,“ *Wien Klin Wochenschr*, Nr. 120, pp. 128 - 135, Januar 2008.

- [67] W. Haverkamp, F. Haverkamp und G. Breithardt, „Medikamentenbedingte QT-Verlängerung und Torsade de Pointes: Ein multidisziplinäres Problem,“ *Deutsches Ärzteblatt*, Nr. 99, pp. 28 - 29, 2002.
- [68] Pädiatrische Kardiologie Universitätsklinikum Heidelberg, „Das Long QT-Syndrom im Kindes- und Jugendalter,“ [Online]. Available: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Long-QT-Syndrom.111737.0.html>. [Zugriff am 17 März 2016].
- [69] C. Stöllberger, J. Huber und J. Finsterer, „Antipsychotic drugs and QT prolongation,“ *Int Clin Psychopharmacology*, Nr. 20, pp. 243 - 251, 2005.
- [70] J. Reilly, S. Ayes und I. Ferrier et al., „QTc interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients,“ *The Lancet*, Nr. 355, pp. 1048 - 1052, 2000.
- [71] C. Van Noord, S. Straus und M. Sturkenboom et al., „Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation,“ *J Clin Psychopharmacology*, Nr. 29, pp. 9 - 15, Februar 2009.
- [72] C. Astrom-Lilja, J. Odeberg und E. Ekman et al., „Drug-induced torsades de pointes: a review of the Swedish pharmacovigilance database.,“ *Pharmacoepidemiology and Drug Saf.*, Nr. 17, pp. 587 - 592, Juni 2008.
- [73] „CredibleMeds,“ [Online]. Available: <https://www.crediblemeds.org/new-drug-list/>. [Zugriff am 23 Juli 2016].
- [74] C. Hunnius, Pharmazeutisches Wörterbuch, Berlin: De Gruyter, 2014.
- [75] ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, „Grundsatzpapier zur Medikationsanalyse und zum Medikationsmanagement,“ [Online]. Available: <http://www.abda.de/uploads/media/Grundsatzpapier.pdf>. [Zugriff am 22 Januar 2016].
- [76] ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, „Positionen und Initiativen: Medikationsmanagement,“ [Online]. Available: <http://www.abda.de/themen/positionen-und-initiativen/medikationsmanagement/>. [Zugriff am 25 September 2015].
- [77] S. Schröder, P. Martus und P. Odin et. al., „Impact of community pharmaceutical care on patient health and quality of drug treatment in Parkinson’s disease.,“ *International*

Journal of Clinical Pharmacy, Nr. 34, pp. 746 - 756, Oktober 2012.

- [78] D. Dartsch, S. Lim und C. Schmidt, *Medikationsmanagement*, Eschborn: Govi Verlag, 2015.
- [79] C. Hiemke und G. Eckermann, „Kombinationstherapie/Polypharmazie,“ *Arzneimitteltherapie*, Nr. 32, pp. 361 - 370, 2014.
- [80] Rote Liste Service GmbH, „Rote Liste Online,“ [Online]. Available: <http://online.rote-liste.de/>. [Zugriff am 24 Oktober 2016].
- [81] Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), „Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen, amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016,“ [Online]. Available: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2016/atc-ddd-amtlich-2016.pdf>. [Zugriff am 12 Februar 2016].
- [82] U. Fricke, J. Günther und A. Zawinell et al., *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex mit Stand 4/2016*, Berlin: Wissenschaftliches Institut der AOK, 2016.
- [83] Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), „DIMDI ICD-10-GM,“ [Online]. Available: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/index.htm>. [Zugriff am 12 Februar 2016].
- [84] M. Hoehn und M. Yahr, „Parkinsonism: onset, progression, and mortality,“ *Neurology*, Nr. 17, pp. 427 - 442, Mai 1967.
- [85] C. Goetz, W. Poewe und O. Rascol et al., „Movement disorder society task force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations,“ *Mov Disord.*, Nr. 19, pp. 1020 - 1028, 2004.
- [86] A. Bischoff, „Neuer COMT-Hemmer: Entacapon für die Parkinson-Therapie,“ *Deutsches Ärzteblatt*, Nr. 96, p. 11, 1999.

- [87] Kidney Disease Improving Outcomes (KDIGO), „Leitlinien der Kidney Disease Improving Outcomes,“ [Online]. Available: <http://kdigo.org/home/>. [Zugriff am 08 März 2016].
- [88] D. Kitterer, E. Schaeffner und J. Latus, „Bestimmung der Nierenfunktion im Alter - Was ist zu beachten?,“ *Dialyse aktuell*, Nr. 19, pp. 299 - 303, 2015.
- [89] W. Pirker, „Klinik und Therapie der Parkinson-Psychose,“ *psychopraxis, neuropraxis*, Nr. 18, pp. 156 - 161, 2015.
- [90] I. Lettow und J. Röther, „Pharmakotherapie des Morbus Parkinson bei älteren, multimorbiden Patienten,“ *Internist*, Nr. 55, pp. 728 - 734, Mai 2014.
- [91] F. Block, *Kompendium der neurologischen Pharmakotherapie*, Heidelberg: Springer Verlag, 2008.
- [92] A. Sarikas und F. Köhlbek, „TUM 300,“ [Online]. Available: <http://tum300.de/index.php?i=1&PHPSESSID=1c5d8305983db782f6215ee0dae0edc2>. [Zugriff am 31 März 2016].
- [93] I. Csoti, „Wechselwirkungen der Medikamente,“ [Online]. Available: https://www.parkinson-web.de/content/behandlung/wechsel__wirkungen_der_medikamente/index_ger.html. [Zugriff am 31 März 2016].
- [94] V. Myllylä, E. Kulthaahi und H. Haapanimi et al., „Twelve-month safety of entacapone in patients with Parkinson`s disease,“ *Eur J Neurol*, Nr. 8, pp. 53 - 60, 2001.
- [95] S. Bremer, S. Burjanko und F. Erdmann, „Interaktionen zwischen Anti-Parkinson-Arzneimitteln und Nahrungsmitteln- Optimierungsmöglichkeiten der AMTS,“ Leipzig, 2015.
- [96] S. Bremer, S. Burjanko und F. Erdmann, „AMTS bei Morbus Parkinson - Vergleich zwischen einem Fachkrankenhaus für Parkinsontherapie und einem mittelständischen Krankenhaus mit Schwerpunktversorgung,“ Aachen, 2016.
- [97] A. Bitner, P. Zawleski und J. Klawe et al., „Drug interactions in Parkinson`s Disease: Safety of Pharmacotherapy for Arterial Hypertension,“ *Drugs - Real World Outcomes*,

Nr. 1, März 2015.

- [98] L. Wojtecki, M. Südmeyer und A. Schnitzler, „Therapie des Idiopathischen Parkinson-Syndroms,“ *Deutsches Ärzteblatt*, Nr. 1, p. 24, 2009.
- [99] The Parkinson Study Group, „Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease,“ *New England J Med*, Nr. 340, pp. 757 - 763, 1999.
- [100] P. Shotbold, M. Samuel und A. David, „Quetiapine in the treatment of psychosis in Parkinson`s disease,“ *Ther Adv Neurol Disord*, Nr. 3, pp. 339 - 350, 2010.
- [101] T. Herdegen et al., *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*, Stuttgart: Thieme Verlag, 2013.
- [102] Parkinson Hexal, „L-Dopa Therapie und Nahrungseiweiß,“ [Online]. Available: <http://www.parkinson.hexal.de/parkinson/ernaehrung/nahrungseiweiss/>. [Zugriff am 10 März 2016].
- [103] W. Gerok, C. Huber und T. Meinertz et al., *Die Innere Medizin- Referenzwerk für den Facharzt*, Stuttgart: Schattauer Verlag, 2007.
- [104] A. Hufschmidt, C. Lücking und S. Rauer et al., *Neurologie compact für Klinik und Praxis*, Stuttgart: Thieme Verlag, 2013.
- [105] European Medicines Agency (EMA), „Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Entacapon,“ [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000171/WC500033079.pdf. [Zugriff am 22 März 2016].
- [106] D. Van Booven, S. Marsh und H. McLeod et al., „Cytochrome P450 2C9-CYP2C9,“ *Pharmacogenet Genomics*, Nr. 20, pp. 277 - 281, 2010.
- [107] M. Beinema, J. Brouwers und T. Schalekamp et al., „Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon,“ *Thromb Haemost*, Nr. 100, pp. 1052 - 1057, Dezember 2008.
- [108] Bristol Myers Squibb, „Highlights of prescribing information,“ [Online]. Available: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_coumadin.pdf. [Zugriff am 21 März 2016].

- [109] J. Dingemans, C. Meyerhoff und J. Schadrack, „Effect of the catechol-o-methyltransferase inhibitor entacapone on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin,“ *Br J Clin Pharmacol*, Nr. 53, pp. 485 - 491, Mai 2002.
- [110] European Medicines Agency (EMA), „Gebrauchsinformation zu Tasmar Anhang I,“ [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000132/WC500034731.pdf. [Zugriff am 22 Juli 2016].
- [111] H. Sternbach, „The serotonin syndrome,“ *Am J Psychiatry*, Nr. 148, pp. 705 - 713, Juni 1991.
- [112] B. Gensthaler, „Serotonin-Syndrom - Lebensbedrohlicher Überschuss,“ *Pharmazeutische Zeitung*, Nr. 35, 2012.
- [113] E. Boyer und M. Shannon, „Current Concepts: The Serotonin Syndrome,“ *New Engl. J Med*, Nr. 352, pp. 1112 - 1120, März 2005.
- [114] W. Haefeli, W. Burkard und A. Cesura, „Pharmacology of moclobemide,“ *Clin Neuropharmacol*, Nr. 16, pp. 8 - 18, 1993.
- [115] U.S. Food & Drug Administration, „Serious CNS reactions possible when linezolid is given to patients taking certain psychiatric medications,“ [Online]. Available: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm265305.htm>. [Zugriff am 01 April 2016].
- [116] W. Haefeli, „Wechselwirkungen in der Schmerztherapie mit Opioiden,“ Bulletin Forum Schweiz, 2011.
- [117] O. Soldin und J. Tonning, „Serotonin syndrome associated with triptan monotherapy,“ *N. Engl. J. Med.*, Nr. 358, p. 2185 – 2186, 2008.
- [118] Kassenärztliche Bundesvereinigung, „Wirkstoff Aktuell: Venlafaxin,“ *Wirkstoff Aktuell*, 2008.
- [119] S. Förderreuther und G. Haag, „Medikation bei Migräne und Depression, Gefahr von ungünstigen Wechselwirkungen?,“ 2012. [Online]. Available: <http://www.dmkg.de/files/dmkg.de/Presse/PM-Serotonin-Syndrom.pdf>. [Zugriff am 01

April 2016].

- [120] S. Thomas, M. Shin und M. McInnis et al., „Combination therapy with monoamine oxidase inhibitors and other antidepressants or stimulants: strategies for the management of treatment-resistant depression,“ *Pharmacotherapy*, Nr. 35, pp. 433 - 449, 2015.
- [121] Kassenärztliche Bundesvereinigung, „Wirkstoff Aktuell: Rasagilin,“ *Wirkstoff Aktuell*, 2013.
- [122] A. Konstantinidis, „CYP 450-Interaktionen: Die Isoenzyme CYP1A2 und CYP2D6,“ [Online]. Available: <http://oegpb.at/2014/12/15/cyp-450-interaktionen-die-isoenzyme-cyp1a2-und-cyp2d6/>. [Zugriff am 05 Juli 2016].
- [123] F. De Ponti, E. Poluzzi und A. Cavalli et al., „Safety of non-antiarrhythmic drugs that prolong the QT interval or induce torsade de pointes: an overview,“ *Drug Safety*, Nr. 25, pp. 263 - 286, 2002.
- [124] A. Götte, „Kalium und Magnesium bei Herzrhythmusstörungen,“ *Herzrhythmusstörungen Heute*, pp. 16 - 19, 2010.
- [125] Europäische Arzneimittelagentur (EMA), „Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Memantin,“ [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000378/WC500029678.pdf. [Zugriff am 07 April 2016].
- [126] P. Zagermann-Muncke, „Arzneimittel und Alkohol - Differenziert beraten,“ *Pharmazeutische Zeitung*, Nr. 38, 2013.
- [127] T. Wilson und A. Rajput, „Amantadine-dyazide interaction,“ *Can Med Assoc J*, Nr. 129, pp. 974 - 975, November 1983.
- [128] Lundbeck GmbH, „Rote Hand-Aussendung: Vertriebseinschränkung Parkinsian(R)(Budipin),“ [Online]. Available: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2001/Parkinsan.pdf>. [Zugriff am 11 April 2016].
- [129] H. Petri, „Interaktionen mit Cytochrom P 450: Wechselwirkungen der Betablocker,

- Perspektiven der Kardiologie,“ *Deutsches Ärzteblatt*, Nr. 112, p. 12, 2015.
- [130] H. Krüger-Brand, „Arzneimitteltherapie: Medikationsplan für mehr Sicherheit,“ *Deutsches Ärzteblatt*, Nr. 112, pp. 33 - 36, 2015.
- [131] I. Buajordet, J. Ebbesen und J. Erikssen et al., „Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment,“ *J Intern Med*, Nr. 250, pp. 327 - 347, Oktober 2001.
- [132] B. Roher, „7,5 Millionen AOK-Versicherte mit Anspruch auf Medikationsplan,“ [Online]. Available: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/05/20/7-5-millionen-aok-versicherte-mit-anspruch-auf-medikationsplan>. [Zugriff am 06 11 2016].
- [133] P. Grafenauer, E. Horejsi-Kleindienst und C. Rados et al., „Interdisziplinäres Polypharmazieboard im LKH Villach,“ *psychopraxis. neuropraxis*, Nr. 1, Februar 2016.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mittelwerte der Tagesdosen (DDD) in Fünfjahresschritten nach dem Lebensalter [5].....	2
Abbildung 2: Neuronale Angriffspunkte der gängigen Parkinsonwirkstoffe	5
Abbildung 3: Graphische Darstellung der Anzahl möglicher Wechselwirkungen in Abhängigkeit von der Anzahl eingenommener Arzneimittel.....	27
Abbildung 4: Schematische Darstellung pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Arzneimittelinteraktionen (nach Haen) [50]	28
Abbildung 5: Der pharmakokinetische Weg eines Arzneistoffs durch den Organismus [55].	30
Abbildung 6: Systematik humaner CYP-450-Isoenzyme (Beispiel) [57].....	32
Abbildung 7: Übersicht über Wirkstoffe, welche verschiedene CYP-Enzyme inhibieren. Diese Übersicht erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. [61].....	33
Abbildung 8: Übersicht über Wirkstoffe, welche verschiedene CYP-Enzyme induzieren. Diese Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. [61]	34
Abbildung 9: Übersicht über die Interaktionsmöglichkeiten durch CYP-Enzyme bei Parkinson-Wirkstoffen [62].....	34
Abbildung 10: Übersicht über Wirkstoffe, welche Substrate der jeweiligen CYP-Enzyme sind, also von diesen verstoffwechselt werden. Diese Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. [61].....	36
Abbildung 11: Berechnung der frequenzkorrigierten QT-Zeit nach Bazett [64].....	37
Abbildung 12: Auswahl typischer Arzneistoffgruppen, welche die QT-Zeit verlängern und zu Torsade-de-Pointes Arrhythmien führen können [67]	39
Abbildung 13: Darstellung der drei verschiedenen Arten des Medikationsmanagements [75]	42
Abbildung 14: Ablaufdiagramm der Datenerfassung	49
Abbildung 15: Datenbankstruktur	50
Abbildung 16: Eingabemaske zur Eingabe der Patientendaten in Microsoft® Office Access 2013.....	52
Abbildung 17: Ablaufdiagramm der Datenprüfung	55
Abbildung 18: Anzahl der verschriebenen Parkinson-Wirkstoffe bei Aufnahme und Entlassung	59
Abbildung 19: Häufigkeit der verschriebenen Parkinson-Wirkstoffe bei Aufnahme und Entlassung in Prozent	60

Abbildung 20: Relative Häufigkeit der in der Studie erfassten Parkinson-Wirkstoffgruppen in der Aufnahmemedikation	61
Abbildung 21: Relative Häufigkeit der in der Studie erfassten Parkinson-Wirkstoffgruppen in der Entlassmedikation	61
Abbildung 22: Anzahl der verschriebenen Medikamente in der Komedikation nach ATC Klassifizierung bei Aufnahme und Entlassung	63
Abbildung 23: Anteil [%] der N=127 Patienten, die mit den verschiedenen Medikamentengruppen nach ATC-Klassifizierung in der Komedikation bei Aufnahme und Entlassung behandelt wurden.....	64
Abbildung 24: Anzahl der auf das kardiovaskuläre System wirkenden Medikamente in der Komedikation nach ATC Klassifizierung bei Aufnahme und Entlassung.....	65
Abbildung 25: Anteil [%] der N=127 Patienten, die mit den Medikamentengruppen des kardiovaskulären Systems nach ATC-Klassifizierung in der Komedikation bei Aufnahme und Entlassung behandelt wurden.....	65
Abbildung 26: Anzahl der auf das Nervensystem wirkenden Medikamente in der Komedikation nach ATC Klassifizierung bei Aufnahme und Entlassung.....	66
Abbildung 27: Anteil [%] der N=127 Patienten, die mit den Medikamentengruppen des Nervensystems nach ATC-Klassifizierung in der Komedikation bei Aufnahme und Entlassung behandelt wurden	67
Abbildung 28: Anzahl der verschiedenen Psychoanaleptika nach ATC Klassifizierung in der Komedikation bei Aufnahme und Entlassung.....	67
Abbildung 29: Anteil [%] der N=127 Patienten, die mit den Medikamentengruppen der Psychoanaleptika nach ATC-Klassifizierung in der Komedikation bei Aufnahme und Entlassung behandelt wurden.....	68
Abbildung 30: Anzahl der verschiedenen Psycholeptika nach ATC Klassifizierung in der Komedikation bei Aufnahme und Entlassung.....	68
Abbildung 31: Anteil [%] der N=127 Patienten, die mit den Medikamentengruppen der Psycholeptika nach ATC-Klassifizierung in der Komedikation bei Aufnahme und Entlassung behandelt wurden	69
Abbildung 32: Anzahl der auf das alimentäre System und den Stoffwechsel wirkenden Medikamente in der Komedikation nach ATC Klassifizierung bei Aufnahme und Entlassung	70

Abbildung 33: Anteil [%] der N=127 Patienten, die mit den Medikamentengruppen des alimentären Systems und des Stoffwechsels nach ATC-Klassifizierung in der Komedikation bei Aufnahme und Entlassung behandelt wurden	71
Abbildung 34: Die 20 häufigsten Behandlungsprobleme in der Studienpopulation nach Fragekatalog des CRF Teil I in Prozent, bezogen auf alle 127 Patienten	72
Abbildung 35: Die 20 häufigsten Komorbiditäten in der Studienpopulation nach ICD 10 Code in Prozent bezogen auf alle 127 Patienten.....	73
Abbildung 36: Darstellung des Anteils jedes einzelnen Anti-Parkinson Wirkstoffs an den jeweiligen Interaktionsclustern in der Aufnahmemedikation	76
Abbildung 37: Darstellung des Anteils jedes einzelnen Anti-Parkinson Wirkstoffs an den jeweiligen Interaktionsclustern in der Entlassmedikation.....	77
Abbildung 38: Darstellung des Anteils jedes einzelnen Anti-Parkinson Wirkstoffs an den jeweiligen Kontraindikationsclustern in der Aufnahmemedikation.....	79
Abbildung 39: Darstellung des Anteils jedes einzelnen Anti-Parkinson Wirkstoffs an den jeweiligen Kontraindikationsclustern in der Entlassmedikation.....	80
Abbildung 40: Häufigkeit der Interaktionen mit Levodopa in der Aufnahmemedikation in Prozent (N=44 Interaktionen).....	82
Abbildung 41: Häufigkeit der Interaktionen mit Levodopa in der Entlassmedikation in Prozent (N=56 Interaktionen).....	82
Abbildung 42: Häufigkeit der Kontraindikationen mit Levodopa in der Aufnahmemedikation in Prozent (N=188 Kontraindikationen).....	84
Abbildung 43: Häufigkeit der Kontraindikationen mit Levodopa in der Entlassmedikation in Prozent (N=197 Kontraindikationen).....	84
Abbildung 44: Häufigkeit der Kontraindikationen von Pramipexol in der Aufnahmemedikation in Prozent (N=73 Kontraindikationen).....	87
Abbildung 45: Häufigkeit der Kontraindikationen von Pramipexol in der Entlassmedikation in Prozent (N=35 Kontraindikationen).....	87
Abbildung 46: Interaktionen von Apomorphin in der Aufnahmemedikation in Prozent (N=6 Interaktionen)	91
Abbildung 47: Interaktionen von Apomorphin in der Entlassmedikation in Prozent (N=7 Interaktionen)	92
Abbildung 48: Interaktionen von Entacapon in der Aufnahmemedikation in Prozent (N=20 Interaktionen)	94

Abbildung 49: Interaktionen von Entacapon in der Entlassmedikation in Prozent (N=28 Interaktionen)	94
Abbildung 50: Interaktionen von Rasagilin in der Aufnahmemedikation in Prozent (N=14 Interaktionen)	99
Abbildung 51: Interaktionen von Rasagilin in der Entlassmedikation in Prozent (N=11 Interaktionen)	100
Abbildung 52: Interaktionen von Amantadin in der Aufnahmemedikation in Prozent (N=42 Interaktionen)	101
Abbildung 53: Interaktionen von Amantadin in der Entlassmedikation in Prozent (N=44 Interaktionen)	102
Abbildung 54: Kontraindikationen von Amantadin in der Aufnahmemedikation in Prozent (N=24 Kontraindikationen)	104
Abbildung 55: Kontraindikationen von Amantadin in der Entlassmedikation in Prozent (N=28 Kontraindikationen)	104
Abbildung 56: Interaktionen von Budipin in der Entlassmedikation in Prozent (N=3 Interaktionen)	106
Abbildung 57: Darstellung des Anteils der einzelnen Interaktionscluster bei Aufnahme und Entlassung in absoluten Zahlen	108
Abbildung 58: Darstellung des Anteils der einzelnen Kontraindikationscluster bei Aufnahme und Entlassung in absoluten Zahlen	109
Abbildung 59: Gesamtverordnungen von Parkinsonmitteln von 2005-2014 nach definierten Tagesdosen [5]	113
Abbildung 60: Auswahl der 27 verordnungstärksten Arzneimittelgruppen 2014 [5]	114
Abbildung 61: Behandlungsprobleme in der Studienpopulation nach Fragekatalog des CRF Teil I in absoluten Zahlen und in Prozent	185
Abbildung 62: Anzahl der bestehenden Komorbiditäten in der Studienpopulation nach ICD 10 Code in absoluten Zahlen und in Prozent	189

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Relevante Therapiehinweise zur Sicherstellung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei Levodopa	8
Tabelle 2: Eliminationswege und Halbwertszeiten der Non-Ergot Dopamin-Agonisten [11] ..	9
Tabelle 3: Relevante Therapiehinweise zur Sicherstellung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei Non-Ergot Dopamin-Agonisten	14
Tabelle 4: Relevante Therapiehinweise zur Sicherstellung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei COMT-Inhibitoren	18
Tabelle 5: Relevante Therapiehinweise zur Sicherstellung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei MAO-B-Hemmern	23
Tabelle 6: Relevante Therapiehinweise zur Sicherstellung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei NMDA-Antagonisten	26
Tabelle 7: Aufstellung der Datenmengen in der erfassten Datenbank.....	51
Tabelle 8: Charakteristika der Studienpopulation Teil 1.....	58
Tabelle 9: Tabellarische Darstellung der Interaktionen mit Levodopa in Aufnahme und Entlassung in Prozent	83
Tabelle 10: Tabellarische Darstellung der Kontraindikationen von Levodopa in Aufnahme und Entlassung in Prozent	85
Tabelle 11: Tabellarische Darstellung der Interaktionen von Pramipexol in Aufnahme und Entlassung in Prozent	86
Tabelle 12: Tabellarische Darstellung der Kontraindikationen von Pramipexol in Aufnahme und Entlassung in Prozent	88
Tabelle 13: Tabellarische Darstellung der Interaktionen von Ropinirol in Aufnahme und Entlassung in Prozent	88
Tabelle 14: Tabellarische Darstellung der Kontraindikationen von Ropinirol bei Aufnahme und Entlassung in Prozent	89
Tabelle 15: Tabellarische Darstellung der Interaktionen von Rotigotin in Aufnahme und Entlassung in Prozent	90
Tabelle 16: Tabellarische Darstellung der Kontraindikationen von Rotigotin in Aufnahme und Entlassung in Prozent	90
Tabelle 17: Tabellarische Darstellung der Interaktionen von Piribedil in Aufnahme und Entlassung in Prozent	91

Tabelle 18: Tabellarische Darstellung der Kontraindikationen von Piribedil in Aufnahme und Entlassung in Prozent	91
Tabelle 19: Tabellarische Darstellung der Interaktionen von Apomorphin in Aufnahme und Entlassung in Prozent	92
Tabelle 20: Tabellarische Darstellung der Kontraindikationen von Apomorphin in Aufnahme und Entlassung in Prozent	93
Tabelle 21: Tabellarische Darstellung der Interaktionen von Entacapon in Aufnahme und Entlassung in Prozent	95
Tabelle 22: Tabellarische Darstellung der Kontraindikationen von Entacapon in Aufnahme und Entlassung in Prozent	96
Tabelle 23: Tabellarische Darstellung der Interaktionen von Tolcapon in Aufnahme und Entlassung in Prozent	96
Tabelle 24: Tabellarische Darstellung der Kontraindikationen von Tolcapon in Aufnahme und Entlassung in Prozent	97
Tabelle 25: Tabellarische Darstellung der Interaktionen von Selegilin in Aufnahme und Entlassung in Prozent	98
Tabelle 26: Tabellarische Darstellung der Kontraindikationen von Selegilin in Aufnahme und Entlassung in Prozent	99
Tabelle 27: Tabellarische Darstellung der Interaktionen von Rasagilin in Aufnahme und Entlassung in Prozent	100
Tabelle 28: Tabellarische Darstellung der Kontraindikationen von Rasagilin in Aufnahme und Entlassung in Prozent	101
Tabelle 29: Tabellarische Darstellung der Interaktionen von Amantadin in Aufnahme und Entlassung in Prozent	103
Tabelle 30: Tabellarische Darstellung der Kontraindikationen von Amantadin in Aufnahme und Entlassung in Prozent	105
Tabelle 31: Tabellarische Darstellung der Interaktionen von Budipin in Aufnahme und Entlassung in Prozent	106
Tabelle 32: Tabellarische Darstellung der Kontraindikationen von Budipin in Aufnahme und Entlassung in Prozent	107
Tabelle 33: Folgen und Handlungsempfehlungen bei Interaktionen mit Levodopa.....	117
Tabelle 34: Folgen und Handlungsempfehlungen bei Interaktionen mit Pramipexol.....	120
Tabelle 35: Folgen und Handlungsempfehlungen bei Interaktionen mit Ropinirol.....	121
Tabelle 36: Folgen und Handlungsempfehlungen bei Interaktionen mit Rotigotin.....	122

Tabelle 37: Folgen und Handlungsempfehlungen bei Interaktionen mit Piribedil	123
Tabelle 38: Folgen und Handlungsempfehlungen bei Interaktionen mit Apomorphin.....	123
Tabelle 39: Folgen und Handlungsempfehlungen bei Interaktionen mit Entacapon	125
Tabelle 40: Folgen und Handlungsempfehlungen bei Interaktionen mit Tolcapon.....	127
Tabelle 41: Folgen und Handlungsempfehlungen bei Interaktionen mit Selegilin.....	128
Tabelle 42: Folgen und Handlungsempfehlungen bei Interaktionen mit Rasagilin.....	130
Tabelle 43: Folgen und Handlungsempfehlungen bei Interaktionen mit Amantadin	132
Tabelle 44: Folgen und Handlungsempfehlungen bei Interaktionen mit Budipin	134

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Culmsee, bei dem ich mich für die Möglichkeit bedanken möchte, unter seiner Schirmherrschaft eine Promotion in der Klinischen Pharmazie absolvieren zu können. Besonders dankbar bin ich ihm für die gewährten Freiheiten bei der Überlassung meines spannenden Dissertationsthemas und das freundliche Miteinander. Ohne sein Vertrauen in meine Arbeit wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Besonders herzlich möchte ich mich bei Frau Professor Trenkwalder für die Möglichkeit bedanken, meine Studiendaten unter ihrer Aufsicht in der Paracelsus-Elena-Klinik in Kassel erheben zu dürfen. Ich werde meine Zeit in ihrer Klinik immer in besonders guter Erinnerung behalten und nie vergessen! Die großartige Arbeitsatmosphäre in der Klinik hat mir den Arbeitsalltag immer sehr erleichtert und hat nicht zuletzt dazu geführt, dass ich mir eine berufliche Zukunft im Klinikumfeld wünsche. Zudem bin ich Frau Professor Trenkwalder für ihr persönliches Engagement auch in schwierigen Situationen sehr dankbar, ohne das diese Studie nicht zu einem Abschluss gekommen wäre.

Herrn Dr. Ebentheuer danke ich dafür, dass er sein Oberarzt-Büro in der Klinik während der Studie mit mir geteilt hat, um mir einen Arbeitsplatz zur Datenerfassung und –auswertung zur Verfügung zu stellen. Bei Fragen stand er mir immer helfend zur Seite und war ein kompetenter Ansprechpartner für mich. Mit seiner herzlichen und freundlichen Art hat er dazu beigetragen, dass mir das Arbeiten in der Klinik immer sehr viel Freude bereitet hat.

Herrn Professor Höglinger möchte ich für die Hilfe bei der Initiierung der Studie mit der Erstellung des Ethikantrags, zu dem auch Studienprotokoll und Case Report Form gehörten, danken. Außerdem danke ich ihm für die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis am Deutschen Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen e.V. in München. In diesem Arbeitskreis habe ich tolle Menschen kennengelernt und möchte mich besonders bei Herrn Dr. Thomas Rösler und Frau Dr. Gesine Respondek bedanken, die mir so manches Mal mit freundschaftlichem Rat helfend zur Seite standen.

Besonders herzlich bedanken möchte ich mich außerdem bei Herrn Professor Oertel, dessen positive Beurteilung meiner Studienergebnisse meine Studie sehr vorangebracht hat.

Herrn Dr. Eckermann danke ich für die sehr herzliche und angenehme Zusammenarbeit und die Exkursionen nach Göttingen und Villach im Auftrag der Klinischen Pharmazie, die mir neue Motivation für den Abschluss der Studie gegeben haben. Als Pionier in diesem

Fachgebiet hat er mich sehr inspiriert und mich in der Überzeugung bestärkt, der Klinischen Pharmazie auch zukünftig treu zu bleiben.

Für das verliehene Stipendium möchte ich mich besonders bei der Apothekerstiftung Nordrhein bedanken.

Last but not least möchte ich mich bei Personen aus meinem privaten Umfeld bedanken.

Meiner besten Freundin Sarah danke ich für die jahrelange, treue Freundschaft, für ihre aufrichtige Zuversicht, die tiefsinnigen Gespräche und ihre ehrlichen Ratschläge, wenn ich nicht mehr weiter wusste.

Meinen Eltern und meiner Großmutter danke ich für ihre aufopfernde Liebe, ihren Glauben an mich und die bedingungslose Unterstützung, die der Grundstein für meinen beruflichen und privaten Werdegang waren. Durch sie ist es mir gelungen, auch in schwierigen Zeiten den Blick für das große Ganze zu bewahren. Besonderer Dank gilt meiner Mutter, die leidenschaftlich gerne ihren Beruf als Apothekerin ausübt und immer ein prägendes und positives Vorbild für mich sein wird.

Meinem Freund Alexander gebührt der größte Dank. Ich danke ihm von ganzem Herzen für seinen Rückhalt und seine Liebe. Mit seiner positiven Art gab er mir in dieser Zeit die Stärke, die notwendig war, um auch über ernüchternde Phasen hinwegzukommen. Ohne seine immerwährende Unterstützung und seinen grenzenlosen Optimismus wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.