



PARKINSON

Von Elke Engels

Aut idem oder Pharmazeutische Bedenken bei Antiparkinsonmittel	1
Was kann bei einer Substitution passieren?	2
Wie äußert man Pharmazeutische Bedenken?	2
Morbus Parkinson – Leitsymptome und Krankheitsverlauf	3
Morbus Parkinson – medikamentöse Behandlung	3
Studien und Stellungnahmen zur Substitution	6
Fazit	6
Literatur	7

Aut idem oder Pharmazeutische Bedenken bei Antiparkinsonmitteln

Bei einigen Arzneimittelgruppen kann die Substitution durch ein rabattbegünstigtes wirkstoffgleiches Medikament oder durch ein als „preisgünstig“ definiertes Medikament Therapieprobleme auslösen. Diese Arzneimittelgruppen werden unter dem Begriff „kritische Indikationen“ zusammengefasst.

Arzneimittelgruppen, bei denen eine Substitution kritisch sein kann:

Antiarrhythmika	Herzwirksame Glykoside
Antiasthmatika	Hormonale Kontrazeptiva
Antidementiva	Immunsuppressiva
Antidepressiva	Interferone
Antidiabetika	Neuroleptika
Antiepileptika	Opioid-Analgetika
Antikoagulantien	Thrombozytenfunktionshemmer
Antiparkinsonmittel	Zytostatika

Quelle: [Gute Substitutionspraxis - Leitlinie der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft e. V.](#) (2)

Der Austausch eines Antiparkinsonmittels gegen ein wirkstoffgleiches rabattbegünstigtes beziehungsweise ein als preisgünstig definiertes Medikament muss bei guter Einstellung vom Apotheker kritisch bewertet werden. Hauptgründe dafür sind, dass jeder Medikamentenaustausch den Therapieerfolg verringern oder gar in Frage stellen kann, zumal die medikamentöse Einstellung eines Parkinsonpatienten sehr individuell ausgerichtet ist. Allgemeine Empfehlungen greifen hier nicht, da die Krankheit nicht gestoppt werden kann und mehr oder



weniger schnell voranschreitet. Die Medikation muss immer auf den Ist-Zustand des Patienten abgestimmt werden. Hinzu kommt das Alter der Patienten (frühestens ab Mitte 50 erkranken die meisten) und die damit einhergehenden „Alterskrankheiten“. Parkinsonpatienten sind häufig multimorbide, das heißt, dass nicht nur die Parkinsontherapie durch einen Präparatewechsel beeinträchtigt werden kann, sondern auch die Wirkungen und Nebenwirkungen der Begleitmedikation verändert werden können.

Was kann bei einer Substitution passieren?

Verordnet der Arzt ein Präparat ohne ein Aut idem Kreuz zu setzen, kann es passieren, dass dieses substituiert werden muss. Ein möglicherweise optimal eingestellter Patient ist damit einem therapeutischen Risiko ausgesetzt.

Möglichkeit 1: Das substituierte Medikament trägt einen anderen Namen, das verunsichert den Patienten und gefährdet die Compliance. Der Patient verweigert beispielsweise die Einnahme, weil er glaubt, die Wirkung sei schwächer und die Nebenwirkung stärker.

Außerdem kann es zu einer Verwechslungsgefahr mit anderen Medikamenten kommen. Viele Generikahersteller nutzen beispielsweise das gleiche Design für verschiedene Medikamente. Selbst wenn die Beschriftung variiert, die Verpackungen sehen sich zum Verwechseln ähnlich.

Möglichkeit 2: Das substituierte Medikament kann aufgrund zulässiger Unterschiede der Bioverfügbarkeit zu anderen Wirkstoffspiegeln im Blut führen, was wiederum Wirkung und Nebenwirkungen beeinträchtigen kann. Ein Wirkstoff gilt bereits als austauschbar, wenn seine Bioverfügbarkeit zwischen 80% und 125% des Referenzpräparates liegt. Bei Parkinsonpatienten reicht das aus, um therapeutische Probleme aufzuwerfen.

Der Patient würde in einem solchen Fall riskieren, dass der Krankheitsverlauf beschleunigt wird, oder die Symptome wieder auftreten. Selbst bei einer anschließenden Rückumstellung auf das ursprüngliche Medikament ist die erneute Einstellung schwierig.

Möglichkeit 3: Das substituierte Medikament enthält Hilfsstoffe, die zu Unverträglichkeiten führen. Bis der Patient dies realisiert hat, können allerdings Tage vergehen, denn die Beeinträchtigungen werden nicht immer sofort mit dem „neuen“ Medikament in Verbindung gebracht.

Es gibt noch sehr viel mehr individuelle Gründe, warum ein gut eingestellter Parkinsonpatient keinem Medikamentenwechsel ausgesetzt werden sollte. Im Falle einer vom Gesetzgeber geforderten Substitution sollte vorher immer Rücksprache mit dem Arzt gehalten werden. Manchmal ist der Austausch gar nicht erwünscht; der Arzt weiß in vielen Fällen nicht, dass eine Substitution vom Gesetzgeber gefordert wird.

Wie äußert man Pharmazeutische Bedenken?

Wenn die Therapie gefährdet ist, und dies trifft bei den oben aufgeführten „kritischen Indikationen“ häufig zu, kann das pharmazeutische Personal Pharmazeutische Bedenken äußern. Dies geschieht durch [Aufdrucken eines Sonderkennzeichens und durch eine handschriftliche Begründung](#). So kann der Apotheker beispielsweise „Compliance gefährdet“, „Therapiesicherheit gefährdet“ oder „Unverträglichkeit gegenüber Hilfsstoffen“



als Begründung aufs Rezept schreiben.

Morbus Parkinson – Leitsymptome und Krankheitsverlauf

Aufgrund der Zerstörung bestimmter Hirnstrukturen wird M. Parkinson den degenerativen Erkrankungen des extrapyrimidal-motorischen Nervensystems zugeordnet. Morbus Parkinson (Idiopathisches Parkinsonsyndrom IPS) entsteht durch das Absterben von Nervenzellen im Mittelhirn (Substantia nigra), wodurch es zu einem Mangel an Dopamin kommt. In Folge dessen kommt es zu einem Ungleichgewicht wichtiger Neurotransmitter. Da in bestimmten Hirnregionen auch ein Mangel an Serotonin und Noradrenalin beobachtet wird, gewinnt letztendlich Acetylcholin die Oberhand unter den Neurotransmittern, so dass die Basalganglien der Großhirnrinde entsprechend des Krankheitsverlaufes nur noch mit mehr oder weniger starken Einschränkungen aktiviert werden. Motorische Informationen werden nicht mehr ausreichend weitergeleitet.

Krankheitsbild

Das Krankheitsbild wird in erster Linie geprägt durch deutlich verlangsamte Bewegungen (Bradykinese), Muskelstarre (Rigor), Muskelzittern (Tremor), Haltungsinstabilität (posturale Instabilität) und im fortgeschrittenen Stadium durch zeitweise völlige Bewegungslosigkeit (Akinese). Darüber hinaus sind verschiedene vegetative, psychische und kognitive Störungen (Verlangsamung geistiger Prozesse) möglich.

Morbus Parkinson tritt meist bei den über 50-Jährigen auf, am häufigsten im Alter ab 58. Man schätzt, dass in Deutschland etwa 300.000 bis 400.000 Menschen betroffen sind. Anfangs wird die Krankheit kaum bemerkt, doch sie schreitet langsam voran und die Symptome werden immer stärker. Eines der Frühsymptome sind Bewegungseinschränkungen in den Armen und Muskelschmerzen.

Morbus Parkinson – medikamentöse Behandlung

Morbus Parkinson kann bislang nur symptomatisch behandelt werden, weshalb eine frühe Behandlung sehr wichtig für die Lebensqualität ist. Durch eine gut eingestellte Medikation können die Patienten in den ersten Jahren der Erkrankung ohne einschränkende Behinderungen leben. Der derzeit wichtigste Therapieansatz ist der Ausgleich des Dopaminmangels. Fehlt Dopamin, kommt es zu einem relativen Acetylcholinüberschuss sowie zu einem Serotonin- und Noradrenalinmangel.

Zum Einsatz kommen dementsprechend Medikamente, die über verschiedene Wirkmechanismen dafür sorgen, dass im Gehirn mehr Dopamin oder Substanzen mit dopaminerger Wirkung zur Verfügung stehen.



Dies gelingt durch:

- Zufuhr von Dopaminagonisten (dopaminergen Substanzen) oder L-Dopa (Vorstufe von Dopamin),
- Medikamente, die den Abbau von Dopamin hemmen,
- Medikamente, die den relativen Überschuss an Acetylcholin verhindern.

L-Dopa – Vorstufe von Dopamin

Da Dopamin die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann, sind galenische Tricks von Nöten. Man setzt eine medikamentöse Vorstufe, das L-Dopa ein, das ins Gehirn transportiert werden kann und dort unter CO₂-Abspaltung in seinen aktiven Metaboliten, das Dopamin umgewandelt wird. Um L-Dopa vor enzymatischem Abbau in der Peripherie zu schützen, wird es mit Decarboxylaseblockern wie Carbidopa oder Benserazid kombiniert. L-Dopa-Gabe kann die Lebensqualität und die Lebenserwartung der Patienten verbessern. Nach einer Therapiedauer von etwa fünf Jahren kann es allerdings zu Wirkungsschwankungen kommen (On-Off-Phänomen). Man beobachtet beispielsweise das Auftreten einer plötzlichen Unbeweglichkeit. Durch eine kombinierte Therapie mit Dopaminagonisten können die Fluktuationen jedoch reduziert werden.

Dopaminagonisten

Dopaminagonisten können als Monosubstanz oder in Kombination mit L-Dopa zur Anwendung kommen. Sie wirken über eine Stimulation der Dopamin-Rezeptoren. Man unterscheidet zwischen Dopaminagonisten

- mit Ergolinstruktur (Grundstruktur der Mutterkornalkaloide) wie Bromocriptin, α -Dihydroergocryptin, Cabergolin, Lisurid oder Pergolid (aufgrund der aufgetretenen Fibrose-Problematik sind ergoline Dopaminagonisten Substanzen der 2. Wahl, DGN Leitlinien 2008)
- ohne Ergolinstruktur (Non-Ergot-Dopaminagonisten) wie Piribedil, Apomorphin, Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin.

COMT-Hemmer

Diese Wirkstoffe hemmen die Catechol-O-Methyltransferase, die L-Dopa noch vor Überschreiten der Blut-Hirn-Schranke in einen inaktiven Metaboliten verwandelt. Sie werden dementsprechend immer in Kombination mit L-Dopa verabreicht. Wirkstoffe wie Entacapon oder Tolcapon sind Beispiele dafür.

MAO-B-Hemmer

MAO-B-Hemmer verlangsamen den Dopamin-Abbau im Gehirn durch Hemmung der Monoaminoxidase B. Wirkstoffe wie Selegilin oder Rasagilin werden dafür verwendet. MAO-B-Hemmer werden in der Praxis oft in der Frühphase der Erkrankung eingesetzt.

NMDA-Hemmer

Wenn Glutamatrezeptoren wie NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren) gehemmt werden, kann die Stimulation cholinergischer Neurone verringert werden. Die dopaminerge Hemmung und glutaminerge Stimulation geraten wieder



ins Gleichgewicht. Der Wirkstoff Amantadin ist beispielsweise ein NMDA-Hemmer, der in der Parkinsontherapie angewandt wird.

Ähnlich wirksam ist Budipin, ein Wirkstoff mit NMDA-antagonistischen und anticholinergen Wirkmechanismen. Er nimmt deshalb eine Sonderstellung ein, wird aber am ehesten den NMDA-Hemmern zugeordnet.

Anticholinergika

Anticholinergika verringern den relativen Acetylcholinüberschuss durch Hemmung der cholinergen Rezeptoren. Wirkstoffe wie Biperiden, Bornaprin, Metixen und Trihexyphenidyl kommen in der Parkinsontherapie beispielsweise bei bestehendem Ruhetremor zum Einsatz. Sie gelten allerdings nicht als Mittel der ersten Wahl aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils.

Die wichtigsten Therapieempfehlungen auf einen Blick (S2-Leitlinie Neurologie: Parkinson-Syndrome (1)):

- **Parkinson Patienten unter 70 Jahren ohne wesentliche Komorbidität:** Therapieeinleitung der ersten Wahl ist die Monotherapie mit einem Non-Ergot-Dopaminagonisten.
- **Bei unzureichender Wirkung einer Monotherapie** mit Dopaminagonisten oder Unverträglichkeit von Dopaminagonisten, bevor eine ausreichende Dosis erreicht wurde, wird zur weitergeführten Agonistentherapie eine Kombinationstherapie mit L-Dopa eingeleitet.
- **Parkinson Patienten über 70 Jahre oder multimorbide Patienten:** Therapieeinleitung der ersten Wahl ist die Monotherapie mit L-Dopa. Bei älteren und multimorbiden Patienten sollte eine Monotherapie mit L-Dopa fortgesetzt werden, solange keine Wirkungsfluktuationen oder andere Therapiekomplicationen auftreten.
- **Bei Patienten, die neu auf eine Therapie mit einem Ergot-Dopaminagonisten eingestellt werden,** ist eine kardiovaskuläre Untersuchung durch einen Kardiologen, einschließlich transthorakaler Echokardiographie, durchzuführen. Hierdurch soll eine bereits vorbestehende Herzklappenerkrankung ausgeschlossen werden.
- **Patienten unter einer Therapie mit Ergot-Dopaminagonisten** sollten halbjährlich einer körperlichen Untersuchung mit Auskultation des Herzens und der Lunge, jährlich einer transthorakalen Echokardiographie unterzogen werden.

Die Therapieempfehlungen zeigen, wie komplex die Therapie ist und wie viele Aspekte bei der medikamentösen Einstellung berücksichtigt werden müssen. Die Substitution eines gewohnten Medikamentes kann die Therapie stark beeinträchtigen. Bewegungseinschränkungen, Muskelschmerzen sowie weitere vegetative, psychische und kognitive Störungen (Verlangsamung geistiger Prozesse) können gegebenenfalls verstärkt werden.



Studien und Stellungnahmen zur Substitution

Grenzen der Bioverfügbarkeit zu hoch gesteckt

Der Austausch von wirkstoffgleichen Medikamenten kann teilweise gefährlich werden, da ein Wirkstoff als austauschbar gilt, wenn seine Bioverfügbarkeit zwischen 80% und 125% des Originalpräparates liegt. Professor Dr. Barbara Sickmüller, stellvertretende Hautgeschäftsführerin des BPI, sieht beispielsweise bei den Indikationen Epilepsie, Asthma, Depression, Diabetes und Parkinson aufgrund der geringen therapeutischen Breite der hier eingesetzten Wirkstoffe Probleme (3). Der BPI fordert daher eine Liste von Indikationen und Wirkstoffen, bei denen der Austausch verboten ist und die Verordnung nicht auf Wirtschaftlichkeit geprüft wird.

Compliance-Probleme bei Präparatewechsel durch Rabattverträge (4)

Eine Studie des Bundesverbandes der Arzneimittelhersteller (BAH) in Zusammenarbeit mit dem Marktforschungsinstitut IMS Health untersuchte auf Basis von Patientendaten die Auswirkungen und gesundheitsökonomischen Effekte der Rabattverträge für GKV-Patienten. Die Ergebnisse stellen das Rabattvertragssystem unter medizinischen und finanziellen Aspekten in Frage, ganz besonders bei Arzneistoffen mit geringer therapeutischer Breite. Der Studie zufolge zählen mangelnde Therapietreue (Non-Compliance) und weitere anwendungsbezogene Probleme wie fehlende Persistenz (Therapieabbrüche) zu den gravierendsten Problemfeldern der Arzneitherapie. Des Weiteren zeigen Switch-back-Analysen, dass Rückumstellungen nach einem rabattvertragsbedingten Präparatewechsel keine Einzelfälle sind, sondern in vielen Therapiebereichen in bis zu 50% der Fälle stattfinden. Rückumstellungen, die auf Probleme der Anwender mit dem Präparatewechsel hindeuten, gab es häufig bei kritischen Indikationen wie Diabetes, Parkinson und Herzrhythmusstörungen (4). Die Ergebnisse der Datenbankanalysen wurden durch parallele Ärzte- und Patientenbefragung bestätigt. Die Ärzte berichteten bei Rabattverträgen häufig über Verunsicherungen, Einnahmefehler und eine hierdurch bedingte schlechtere Wirksamkeit der Therapie bei den Patienten. Rund 70% der befragten Ärzte gaben an, dass Rabattverträge oft bis sehr oft zu einer Verunsicherung ihrer Patienten führen (4). Knapp 60% der befragten Allgemeinmediziner beobachteten Einnahmefehler der Patienten durch Rabattverträge. Mehr als jeder dritte befragte Arzt (35%) stellte eine schlechtere Wirksamkeit nach der Umstellung fest, und 63% der befragten Hausärzte berichten von einer Verschlechterung der Compliance durch Rabattverträge.

Fazit der Studie:

Die Umstellung eines Arzneimittels wirkt bei Arzneistoffen mit engem therapeutischen Fenster, was beispielsweise bei der Parkinsontherapie der Fall ist, große Probleme hinsichtlich der Versorgungsqualität und Compliance des Patienten auf. Häufig kommt es zu einem Switch back, so dass mögliche Einsparungen in der Praxis nicht oder nur reduziert stattfinden. Die ökonomischen Aspekte des Präparatewechsels stehen in keinerlei Relation zur Therapiesicherheit des Patienten.



Literatur

- (1) AWMF online - S2-Leitlinie Neurologie: Parkinson-Syndrome (2008)
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010I_S2k_Parkinson-Syndrome.pdf
- (2) [Gute Substitutionspraxis - Leitlinie der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft e.V.](#)
- (3) Petra Eiden: Arzneimittelversorgung: BPI beklagt Versorgungsdefizite; Pharmazeutische Zeitung 20/2011 [http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=37919&no_cache=1&sword_list\[0\]=parkinson](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=37919&no_cache=1&sword_list[0]=parkinson)
- (4) Cosima Bauer und Uwe May: Versorgungsqualität und Compliance unter Rabattverträgen; Pharmazeutische Zeitung 42/2010