



**Optimierung der Pharmakotherapie
durch ein erweitertes Medikationsmanagement
bei Patienten mit Morbus Parkinson**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften im Fachbereich Chemie und Pharmazie

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Martina Henrichsmann

geb. am 05. März 1983 in Steinfurt-Borghorst

2015

Dekan: Prof. Dr. Andreas Heuer

Erster Gutachter: Apl. Prof. Dr. Georg Hempel

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Andreas Hensel

Tag der mündlichen Prüfung: _____

Tag der Promotion: _____

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden bei geschlechtsspezifischen Begriffen nur die maskuline Sprachform verwendet. Diese Form versteht sich explizit als geschlechtsneutral.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	8
1 Einleitung.....	15
1.1 Grundlagen.....	15
1.2 Epidemiologie.....	16
1.3 Pathologie und Ätiologie.....	16
1.4 Diagnostik.....	19
1.5 Therapie []	21
1.5.1 Levodopa	22
1.5.2 Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer	25
1.5.3 Dopaminagonisten	26
1.5.4 Amantadin.....	29
1.5.5 Budipin	30
1.5.6 Monoaminoxidase-B-Inhibitoren	31
1.5.7 Anticholinergika.....	33
1.5.8 Intermittierende und kontinuierliche Apomorphingabe	33
1.5.9 Tiefenhirnstimulation (THS)	34
1.5.10 Weitere therapeutische Maßnahmen.....	34
1.5.11 Phytotherapie	35
1.6 Therapie der Komplikationen und Begleiterkrankungen	35
1.6.1 Wirkungsfluktuationen.....	36
1.6.2 Akinetische Krise	37
1.6.3 Depression.....	37
1.6.4 Demenz.....	38
1.6.5 Tremor	39
1.6.6 Halluzinationen	39

1.6.7	Gastrointestinale Funktionsstörungen.....	40
1.6.8	Orthostatische Hypotonie.....	42
1.6.9	Osteoporose	42
1.6.10	Blasenfunktionsstörungen	42
1.6.11	Schlafstörungen.....	43
1.6.12	Dystonien.....	44
1.7	Adhärenz	44
2	Problemstellung.....	45
3	Zielsetzung	46
4	Methodik.....	47
4.1	Rekrutierung und Studiendesign	47
4.2	Fallzahlplanung	48
4.3	Definitionen: Medikationsanalyse und Medikationsmanagement	49
4.4	Datenerfassung und Standardisierung des MTM	51
4.4.1	Leitliniengerechte Therapie.....	52
4.4.2	Hoehn-Yahr-Skala	55
4.4.3	Unified Parkinson's Disease Rating Scale	57
4.4.4	Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale 57	
4.4.5	PIE-Doc®-System.....	58
4.4.6	Interaktionen	59
4.4.7	Potenziell inadäquate Medikation	60
4.4.8	Adhärenz.....	61
4.4.9	Angemessenheit der Medikation.....	62
4.4.10	Interventionen.....	63
4.4.11	Datenauswertung und statistische Analysen	64
5	Ergebnisse	66
5.1	Patienten-Charakteristika zum Zeitpunkt der Aufnahme	66

5.1.1	Alter und Geschlecht.....	66
5.1.2	Pflegestufen	67
5.1.3	Ärzte und Verteilung der Verordnungen.....	68
5.1.4	Hoehn-Yahr-Stadien	69
5.1.5	Indikationen.....	70
5.1.6	UPDRS und MDS-UPDRS.....	73
5.1.7	Medikation.....	80
5.1.8	Verordnete Medikation in Bezug auf die Diagnosen	85
5.2	Interventionsphase	87
5.2.1	Häufigkeiten arzneimittelbezogener Probleme.....	87
5.2.2	Probleme mit der Arzneimittelauswahl.....	88
5.2.3	Dosierungsprobleme	91
5.2.4	Interaktionen	91
5.2.5	Unerwünschte Arzneimittelwirkung	95
5.2.6	Priscus-Medikamente	96
5.2.7	Medication Appropriateness Index.....	101
5.2.8	START-/STOPP-Kriterien	103
5.2.9	Adhärenz.....	106
5.2.10	Kommunikationswege.....	108
5.3	Primärer und sekundäre Endpunkt(e).....	108
5.3.1	Veränderung der UPDRS und der MDS-UPDRS.....	108
5.3.2	Anzahl nicht leitlinienkonformer Verordnungen.....	111
5.3.3	Anzahl inadäquater Arzneimittel	111
5.3.4	Anzahl der arzneimittelbezogener Probleme	112
6	Diskussion	114
6.1	Repräsentativität der Studienpopulation.....	114
6.2	Rücklaufquote und interdisziplinäre Kommunikation	115
6.3	Häufige Begleiterkrankungen	118

6.3.1	Schlafstörungen	118
6.3.2	Harninkontinenz	119
6.3.3	Depression.....	119
6.4	Häufige arzneimittelbezogene Probleme.....	120
6.4.1	Arzneimittelauswahl	120
6.4.2	Interaktionen	120
6.4.3	Dosierungen.....	122
6.5	Vergleich der UPDRS und der MDS-UPDRS mit anderen Studien	122
6.6	Vergleich der Kommunikationswege	123
6.7	ABP-Klassifizierung mittels PIE-Doc®.....	124
6.8	PIM-Listen	125
6.9	Implementierung des Projektes in den Apothekenalltag.....	128
6.10	Limitation und Potentiale der Studie.....	128
6.11	Ausblick.....	129
7	Zusammenfassung.....	131
7.1	Veränderung der UPDRS und der MDS-UPDRS	131
7.2	Anzahl nicht leitlinienkonformer Verordnungen	131
7.3	Anzahl inadäquater Arzneimittel.....	132
7.4	Anzahl der arzneimittelbezogenen Probleme	132
	Literaturverzeichnis	134
	Anlagen	146
	Anlage 1-Patienteninformation	147
	Anlage 2-Medikationsplan	148
	Anlage 3-Einverständniserklärung.....	148
	Anlage 4-Datenbank Stammbblatt.....	150
	Anlage 5-Medikationsplan	151
	Anlage 6-Unified Parkinson's Disease Rating Scale.....	152
	Anlage 7-Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale .	163

Anlage 8-STOPP-Kriterien (<i>Screening Tool for Older Persons' inappropriate Prescriptions</i>).....	185
Anlage 9-START-Kriterien (<i>Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment</i>)	191
Anlage 10-PIE-Doc® Klassifizierung (Version Mai 2007)	193
Danksagung	198
Publikationen	199
Originalartikel	199
Buchbeiträge	199
Poster	199

Abkürzungen

ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
MPPP	1-Methyl-4-phenyl-4-propion-oxy-piperidin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EPMS/EPS	Extrapyrimalmotorisches System
ROS	Reactive Oxygen Species
SNCA	Synuclein-Alpha
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
ZNS	Zentrales Nervensystem
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
MAO	Monoaminoxidase
THS	Tiefenhirnstimulation
dPV	Deutsche Parkinson Vereinigung e. V.
MTM	Medication Therapy Management (Mediations-Therapie-Management; kurz: Medikationsmanagement)
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society- Unified Parkinson's Disease Rating Scale
H-Y-Skala	Hoehn-Yahr-Skala
ADL	Activities of Daily Living
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose Classification
PPI	Protonenpumpeninhibitor
ASS	Acetylsalicylsäure
DVO	Dachverband Osteologie
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
ABP	Arzneimittelbezogene Probleme
PCNE	Pharmaceutical Care Network Europe

PIMs	Potentially Inappropriate Medications
WHO	World Health Organisation
MARS	Medication Adherence Rating Scale
MAI	Medication Appropriateness Index
NCC-MERP	National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention
UAE	unerwünschte Arzneimittelereignisse
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung

1 Einleitung

1.1 Grundlagen

Der englische Arzt James Parkinson beschrieb das Parkinson-Syndrom erstmals 1817 als "shaking palsy" ("Schüttellähmung"). Der französische Neurologe Jean Marie Charcot führte 1884 die Bezeichnung "Parkinson'sche Erkrankung" ein. Anfang der 1960er Jahre wurde der Mangel an Dopamin als Ursache des Morbus Parkinson nachgewiesen. Es handelt sich um eine neurodegenerative Erkrankung, die extrapyramidal-motorische Störungen zur Folge hat. Medizinisch teilt man das Parkinson-Syndrom beziehungsweise den Morbus Parkinson in folgende drei Formen ein (nach ICD-10 [1]):

1. primäres Parkinson-Syndrom (G 20)
 - idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS)
 - familiäres Parkinson-Syndrom
2. symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome (G 21)
3. atypische Parkinson-Syndrome, im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (G 22)

Die häufigste primäre Form ist das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS). Bei den primären Formen lassen sich weder endogene noch exogene Ursachen finden. Sekundäre Formen können unterschiedliche Ursache haben. Zum einen können Neuroleptika (Dopaminantagonisten) den Dopaminspiegel senken und dadurch ein Parkinson-Syndrom hervorrufen. Des Weiteren kann die Ursache in einer physischen Schädigung der für die Krankheit maßgeblichen Hirnareale liegen, wie es z. B. bei der posttraumatisch induzierten Boxer-Enzephalopathie oder auch durch Operationen oder Tumorerkrankungen sowie Entzündungen (HIV-Enzephalopathie) der Fall ist. Neurotoxine wie Blei, Mangan oder Kohlenmonoxid und auch MPTP (1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin), das bei der unsachgemäßen Synthese der Designerdroge MPPP (1-Methyl-4-phenyl-4-propion-oxy-piperidin) entsteht, sind für die Ausbildung eines sekundären Parkinson-Syndroms verantwortlich [2]. Außerdem stehen andere Nervengifte und Pestizide im Verdacht, ein sekundäres Parkinson-Syndrom auszulösen [3]. Das atypische Parkinson-Syndrom unterscheidet sich von den primären und sekundären Formen dadurch, dass es mit weiteren neurodegenerativen Erkrankungen zusammen auftritt. Typische Krankheiten aus dieser Gruppe

sind die Multisystematrophie, die progressive supranukleäre Blickparese oder die Lewy-Körper-Demenz. Allen Formen gemeinsam ist der relative Dopaminmangel in bestimmten Hirnarealen mit daraus resultierenden typischen Symptomen wie:

- Rigor (Muskelstarre),
- Bradykinese (verlangsamte Bewegungen), welche bis hin zu Akinese (Bewegungslosigkeit) führen kann,
- Tremor (Muskelzittern) sowie
- posturale Instabilität (Haltungsinstabilität).

Das Ziel der Pharmakotherapie ist daher, einen Ausgleich des relativen Dopaminmangels zu erreichen. Durch den pathologischen relativen Dopaminmangel entsteht auch ein Ungleichgewicht anderer Neurotransmitter (Acetylcholin, Glutamat), die ebenfalls als Target in der Pharmakotherapie des Morbus Parkinson von Bedeutung sind.

1.2 Epidemiologie

Das IPS ist mit ca. 75 % die häufigste Form unter den Parkinson-Syndromen. Die Erkrankung beginnt meist zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr und erreicht ihren Häufigkeitsgipfel bei ca. 60 ± 2 Jahren. Fälle von Erkrankungen in jüngeren Jahren sind zwar bekannt, kommen jedoch sehr selten vor. Laut Daten der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) liegt die Prävalenz in Deutschland bei 100-200/100.000 Einwohnern und ist somit eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Bei den über 65-Jährigen liegt die Prävalenz sogar bei 1.800/100.000. Männer und Frauen sind in etwa gleich häufig betroffen, wobei eine leichte und bisher unerklärliche Erhöhung bei den Männern zu beobachten ist [4].

1.3 Pathologie und Ätiologie

Das Parkinson-Syndrom entsteht durch degenerative Veränderungen im extrapyramidal-motorischen System (EPMS/EPS). Die Ursache aller Parkinson-Syndrome ist der Zelluntergang von dopaminergen Zellen in der Substantia nigra. Dort bilden sich die typischen Lewy-Körperchen aus, die wiederum vorwiegend aus Alpha-Synuclein und Ubiquitin, aber auch aus anderen Proteinablagerungen bestehen. Dadurch kommt es dort zu einem progredienten Untergang von Neuronen in der Substantia

nigra, die den Neurotransmitter Dopamin synthetisieren und die cholinergen Neurone des Striatums inhibieren. Aus dem Dopaminmangel in den Basalganglien resultiert ein relativer Acetylcholin- sowie Glutamatüberschuss [5]. Die Konzentration anderer Neurotransmitter, z. B. Serotonin und Noradrenalin, kann ebenfalls verändert sein. Außerdem sind zahlreiche Begleiterkrankungen wie Schlaf- oder Blasenfunktionsstörungen mit dem Parkinson-Syndrom vergesellschaftet, die sich nach jetzigem Verständnis nicht durch den alleinigen Dopaminmangel erklären lassen. Erst bei einem Verlust von ca. 60 % der dopaminergen Zellen in der Substantia nigra manifestiert sich das klinische Bild des Parkinson-Syndroms. In der Pharmakotherapie versucht man in erster Linie, diesen relativen Dopaminmangel wieder auszugleichen und/oder die Konzentrationsänderung der anderen Neurotransmitter (Acetylcholin, Glutamat, Serotonin, Noradrenalin) zu regulieren.

Die komplexe Pathophysiologie ist somit in das Zentrum der Forschung gerückt: Zum einen sollen neuroprotektive Stoffe wie Ubichinon-10 beziehungsweise Coenzym Q₁₀ den Zelluntergang verhindern [6,7]. Ubichinone sind neben ihrer Funktion als Elektronenüberträger und Radikalfänger (Abbildung 1) auch einer der Hauptverursacher von reaktiven Sauerstoff-Spezies (ROS). In den Mitochondrien entsteht der größte Teil der endogen produzierten ROS, u. a. in der Ubichinon-Reaktion der Atmungskette.

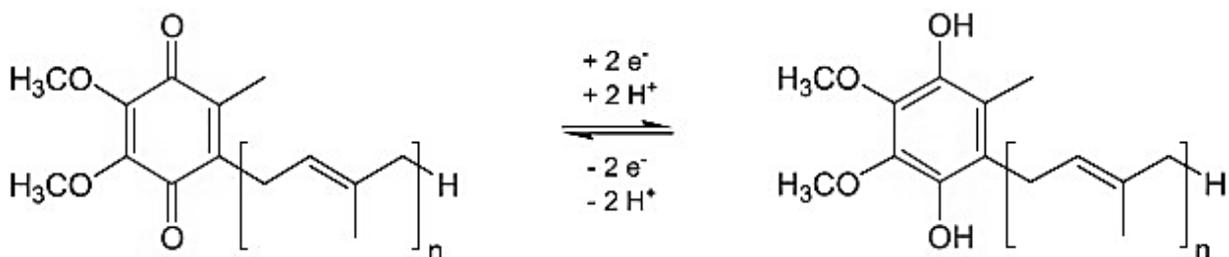


Abbildung 1. Ubichinon-Ubichinol-Redox-Gleichgewicht (n = 6-10)

Eine andere Möglichkeit besteht darin, den Verlust von Dopamin-produzierenden Zellen durch eine Transplantation von embryonalen Stammzellen wieder auszugleichen. Allerdings ergeben sich dabei, wie die bisherigen publizierten Studien zeigten, diverse Probleme [8].

Als mögliches neues Target rückte in den letzten Jahren auch zunehmend das Protein Alpha-Synuclein in den Fokus der Forschung. Mutationen im Synuclein-Alpha-Gen (SNCA-Gen) sind verantwortlich für die sogenannten Synucleinopathien, wie die erblichen Formen der Parkinson-Krankheit und der Lewy-Körperchen-Demenz [9]. Genetische Veränderungen der Aminosäuresequenz des SNCA-Gens scheinen die Bildung von SNCA-Ablagerungen zu fördern, die wiederum zu einer Fehlfunktion der betroffenen Synapsen führt [10]. Experimentelle Studien lassen sogar vermuten, dass sich strukturell verändertes Alpha-Synuclein wie ein Prion verhält [11]. In einer aktuellen Studie wird versucht, durch eine spezifische Immuntherapie das Immunsystem des Patienten so anzuregen, dass es Antikörper gegen das veränderte Alpha-Synuclein bildet. Diese Therapie wird vereinfacht auch als „Impfung gegen Parkinson“ bezeichnet [12]. Aufgrund der Pathophysiologie teilt man daher die verschiedenen Formen der Parkinson-Syndrome in Synucleinopathien (IPS, Multisystematrophie, Lewy-Körper-Demenz) und Tauopathien (progressive supranukleäre Parese, korticobasale Degeneration) ein. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass sich die pathologische Form des Alpha-Synucleins im Gehirn ausbreitet und das ein weiterer Erklärungsansatz für die Progredienz der Erkrankung sein kann [13]. Derzeit ist jedoch noch unklar, ob einer dieser Ansätze zum erhofften Erfolg in der Therapie des Parkinson-Syndroms führen wird.

Des Weiteren wird auch eine Korrelation zwischen den Eisen-Blutspiegeln und Morbus Parkinson diskutiert. In vitro Untersuchungen an humanen Tumorzellen aus Neuroblastomgewebe konnten zeigen, dass dreiwertige Eisenionen die Bildung von intrazellulären Aggregaten aus Alpha-Synuclein begünstigen, die zum Zelltod führen. Auch durch Zugabe von Eisen(III) in das Zellkulturmedium konnte die Oligomerisierung gefördert und die Zelltoxizität gesteigert werden [14]. Interessanterweise wird die Bildung der eiseninduzierten Oligomere über Beeinflussung der Fenton-Reaktion durch oxidativen Stress und der damit verbundenen Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies positiv beeinflusst. Mit steigendem Blutspiegel des Eisens nimmt das Risiko, an Parkinson zu erkranken, ab und ist kein Risikofaktor wie in der Vergangenheit auf Grund älterer Studien angenommen wurde [15].

Das Ergebnis einer weiteren Untersuchung konnte zeigen, dass die Genvarianten beziehungsweise die dadurch gesteuerten Eisenwerte im Blut tatsächlich einen nachweisbaren Einfluss auf die Parkinsonerkrankung haben: Das Risiko für Parkin-

son sinkt mit einem höheren Eisengehalt im Blut um 3 % pro 10 µg Eisen pro Deziliter Blut. Studien zum kausalen Zusammenhang zwischen den Bluteisenwerten und Parkinson konnten bislang keine schlüssigen Erklärungen für diese Beobachtung liefern [16].

1.4 Diagnostik

Parkinson-Syndrome sind definiert durch das Vorliegen einer Akinese und eines der folgenden in unterschiedlicher Gewichtung vorliegenden Kardinalsymptome:

- Ruhetremor
- Standunsicherheit beziehungsweise posturale Instabilität
- Rigor und Bradykinese

Des Weiteren kann sich das Parkinson-Syndrom mit folgenden fakultativen Begleitsymptomen präsentieren:

- sensorische Symptome wie Dysästhesien, Schmerzen oder Hypersomnie
- vegetative Symptome wie Störungen des Blutdrucks, der Temperaturregulation, der Blasen- und Darmfunktion sowie der sexuellen Funktionen
- psychische Symptome, vor allem Depression und Schlafstörungen
- kognitive Symptome wie frontale Störungen oder in fortgeschrittenen Stadien auch Demenz

Es gibt eine Reihe unspezifischer Symptome, die in den frühen Stadien der Erkrankung auftreten. Dazu gehören Persönlichkeitsveränderungen, Missempfindungen und Schmerzen, Ermüdbarkeit und Ungeschicklichkeit. Der Tremor beginnt in aller Regel einseitig. Daher wird das Zusammentreffen aus Schmerzbeschwerden, allgemeiner Verlangsamung und Vitalitätsverlust häufig fälschlicherweise dem allgemeinen Älterwerden und nicht der Erkrankung zugeschrieben. Im fortgeschrittenen Stadium präsentieren sich viele Patienten mit Trippelgang und einem bezeichnenden Gangmuster, bei dem die Arme nicht mitschwingen, sondern gerade nach unten hängen. Dazu kommen häufig der maskenartige Gesichtsausdruck und die seborrhoische Gesichtshaut (Salbengesicht). Oft sind die Symptome und das Erscheinungsbild des Patienten dann so eindeutig, dass auf eine weitergehende Diagnostik verzichtet wird, was im Einzelfall aber zu Fehldiagnosen führen kann. Die klinische Di-

agnose eines IPS folgt weitgehend den Kriterien der United Kingdom Brain Bank und erfolgt in fünf Schritten [17]:

1. Das Parkinson-Syndrom wird durch das Vorliegen einer Bradykinese und zusätzlich mindestens eines weiteren der o. g. Kardinalsymptome nachgewiesen.
2. Ein symptomatisches Parkinson-Syndrom (z. B. durch Neuroleptika induziert) oder häufige Differenzialdiagnosen (z. B. Enzephalitis) müssen ausgeschlossen werden.
3. Es werden typische Warnsymptome für das Vorliegen einer nicht-idiopathischen (atypischen) Erkrankung beachtet. Dazu zählen ein Nichtansprechen auf hohe Dosen Levodopa (1000 mg/d), sofern keine Malresorption vorliegt, oder frühzeitig auftretende schwere Störungen des autonomen Nervensystems, wie orthostatische Hypotension, Synkopen oder Impotenz.
4. Es wird nach Hinweisen für das Vorliegen einer familiären Form des Parkinson-Syndroms (Familienanamnese, besonders früher Erkrankungsbeginn, PARK-Gen) gesucht.
5. Im weiteren Verlauf der Erkrankung wird das IPS, soweit möglich, durch ergänzende Kriterien, wie das Ansprechen auf den Levodopa-Test, bestätigt.

Das Ansprechen auf Levodopa gehört zu den bekräftigenden diagnostischen Kriterien für ein IPS. Der Levodopa-Test prüft die Reaktion auf die orale Gabe von Levodopa mit einem Decarboxylasehemmer. Dabei wird die 1,5-fache Menge der üblichen Levodopa-Dosis oder bei De-novo-Patienten 200 mg Levodopa gegeben. Als Messparameter dient die Veränderung im motorischen Teil III der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) eine halbe Stunde vor im Vergleich zu einer Stunde nach der Gabe von Levodopa. Ein positiver Test ($\geq 20\%$ Verbesserung des UPDRS-III-Score) stützt die klinische Diagnose eines IPS ohne diese zu beweisen, sondern zeigt lediglich die Levodopa-Sensitivität eines bestimmten Zielsymptoms. Bei sehr ausgeprägter Verbesserung ($> 50\%$) ist mit großer Wahrscheinlichkeit von einem IPS auszugehen. Vor dem Test sollte eine Prämedikation mit Domperidon erfolgen, um die meist auftretende Übelkeit zu mindern. In fraglichen Fällen kann eine genaue Diagnose nuklearmedizinisch erfolgen. Der Einsatz von Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) kombiniert mit ^{123}I -markierten Dopamintransporter-Liganden (auch DaTSCAN genannt) oder die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) kann eine ätiologische Zuordnung eines Parkinson-Syndroms im Frühstadium

erleichtern, wobei Untersuchungen der dopaminergen Neurotransmission im Vordergrund stehen sollten und diese Techniken nur bei besonderen diagnostischen Problemen indiziert sind [18].

Für das Staging der Erkrankung gibt es verschiedene Skalen. Der Schweregrad des Parkinson-Syndroms wird oft mit Hilfe des Hoehn-Yahr-Stadiums (H-Y) ermittelt [19]. Die Verlaufsbeurteilung, z. B. das Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie oder andere Interventionen, wird mithilfe der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) erfasst [20]. Die UPDRS ist ein Fragebogen bestehend aus 6 Teilen mit insgesamt 42 Fragen:

- Teil I: Verhalten und Stimmung
- Teil II: Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)
- Teil III: motorische Untersuchung
- Teil IV: Therapiekomplicationen
- Teil V: Hoehn-Yahr-Stadium
- Teil VI: Schwab and England ADL Scale

Ein Gesamtscore von 0 Punkten bedeutet keinerlei Beeinträchtigung, und 199 Punkte eine maximale Behinderung. Seit 2008 wird auch eine neue Fassung der UPDRS angewendet: Die MDS-UPDRS (*Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) zeichnet sich durch den Entfall von Teil V und VI aus und die Fragen in den Teilen I-IV sind modifiziert worden (Kap. 4.4.3, 4.4.4) [21].

1.5 Therapie [22]

Mit fortschreitendem Untergang der dopaminergen Neuronen nimmt auch die Dopaminkonzentration weiter ab, sodass man versucht, mit Levodopa oder dopaminergen Substanzen diesen relativen Mangel auszugleichen. Die genaue Einstellung der dopaminergen Arzneistoffe ist die größte Herausforderung in der Pharmakotherapie. Levodopa, immer in fester Kombination mit einem Decarboxylase-Inhibitor im Verhältnis 4:1, ist das wirksamste Medikament für die Behandlung des IPS und gilt damit als Goldstandard (Abbildung 2) [18].

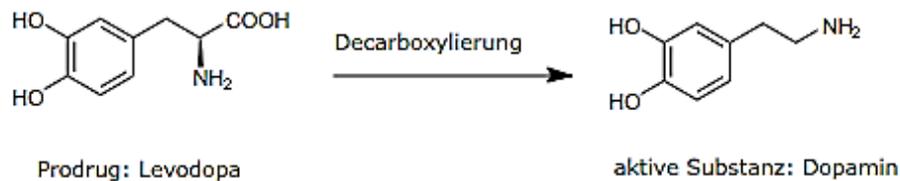


Abbildung 2. Decarboxylierung von Levodopa. Levodopa kann die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden, weshalb es als Prodrug verabreicht werden muss. Im Gehirn wird Levodopa durch Decarboxylierung in die pharmakologisch aktive Substanz Dopamin umgewandelt.

Allerdings ist die Zeitspanne, in der Levodopa wirksam ist, begrenzt. Daher sollte der Einsatz gerade bei jungen Patienten gut überlegt sein. In der leitliniengerechten Pharmakotherapie wird daher das Patientenalter als erste Orientierung zur Hilfe genommen, um die richtige Therapie für den Patienten auszuwählen [18]. Bei einem Alter von über 70 Jahren nimmt man eine relativ milde Verlaufsform an und geht davon aus, dass der Zeitpunkt, an dem der Patient mit Levodopa austherapiert ist, in höheren Lebensjahren einsetzen wird. Bei jüngeren Patienten beginnt man die Therapie aus diesem Grund möglichst nicht mit Levodopa, sondern mit einem Dopaminagonisten oder zunächst nur mit einem MAO-B-Hemmer und kombiniert möglichst spät mit Levodopa. Diese Altersgrenze von 70 Jahren dient lediglich als Orientierungshilfe neben der Betrachtung des Allgemeinzustands des Patienten, der Komorbiditäten und damit auch der noch verbleibenden Lebenserwartung. Levodopa verzögert nach heutigem Kenntnisstand nicht die Progression der Erkrankung und trägt zur Entstehung von Therapiekomplicationen, insbesondere Dyskinesien, bei [23]. Andererseits ist durch die Einführung der Levodopa-Therapie die Lebenserwartung von Parkinson-Patienten infolge der Vermeidung krankheitsbedingter Komplikationen deutlich gestiegen.

1.5.1 Levodopa

In der ersten Phase der Pharmakotherapie geht es den Patienten unter Levodopa-Therapie zunächst wieder deutlich besser, daher bezeichnet man diese Phase auch als „Honeymoon“-Phase. Nach ungefähr 5 bis 10 Jahren kommt es allerdings oft zu Wirkungsfluktuationen und hypo- oder akinetische Phasen wechseln sich mit hyperkinetischen Phasen ab. Pharmakokinetisch betrachtet handelt es sich dabei um zu hohe oder zu niedrige Dopaminspiegel. Um das therapeutische Zeitfenster zu ver-

längern, kann man einen Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT-Hemmer), wie Entacapon mit einer leicht verringerten Levodopa-Dosierung kombinieren (Kap. 1.5.2). Entacapon kommt besonders dann zum Einsatz, wenn die Wirkung des Levodopas nachlässt und es zur sogenannten *End-of-dose-Akinesie* kommt. Eine andere Möglichkeit der gleichmäßigeren dopaminergen Versorgung ist die Kombination eines länger wirkenden Dopaminagonisten bei gleichzeitiger Reduzierung der Levodopa-Dosis. Schätzungen zufolge zeigen schon nach fünf Jahren Therapiedauer 30% der Patienten diese Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien [24]. Je geringer das Alter der Patienten bei der Erstdiagnose ist, desto wahrscheinlicher ist es, dass diese im Therapieverlauf Fluktuationen entwickeln. Ein weiteres Problem ist die Reduzierung der Bioverfügbarkeit des Levodopas im Verlauf der Therapie, sodass die Patienten immer kürzer werdende Einnahmeintervalle beachten müssten, um einen gleichmäßigen Dopaminspiegel halten zu können. Der Untergang der dopaminergen Neurone sorgt dafür, dass Levodopa nur noch geringfügig in Dopamin umgewandelt und zusätzlich vermehrt extraneuronal gespeichert wird [25]. Jedoch kann die Dosis auf maximal 8×100 mg/d gesteigert werden. Dieser Wechsel zwischen guter („*On*“) und schlechter („*Off*“) Beweglichkeit wird entsprechend als *On-Off-Fluktuation* bezeichnet, das mit großer Wahrscheinlichkeit bei langjähriger Parkinson-Krankheit auftritt. Um eine schnelle maximale Plasmakonzentration von Levodopa zu erreichen, steht eine dispersible Form des Levodopas zur Verfügung (Madopar® LT). Als Zusatz- oder Notfallmedikation ist diese galenische Zubereitung hilfreich bei Patienten, die nach Einnahme der Standardpräparate nur einen sehr langsamen Wirkeintritt verspüren oder unter frühmorgendlicher beziehungsweise postprandialer Akinese leiden, da die Zeit bis zum Wirkungseintritt (t_{max}) im Vergleich zu den Standardpräparaten signifikant verkürzt ist (40-90 Minuten vs. 15-30 Minuten). Die pharmakokinetischen Parameter der dispersiblen Levodopa-Formulierung unterscheiden sich weder in der Höhe (c_{max}) noch im Verlauf des Plasmaspiegels (AUC) von den anderen unretadierten Präparaten, sodass man diese galenische Form auch als Standardmedikation einsetzen kann, vor allem wenn Schluckbeschwerden die Einnahme von festen Applikationsformen erschweren [26]. Da suspendiertes Madopar® LT schnell zu einem schwarzen Produkt oxidiert, soll der Zusatz von 500-1000 mg Ascorbinsäure zur Lösung das Levodopa stabilisieren, sodass bei Lagerung im Kühlschrank und unter Lichtverschluss die Stabilität über 24 Stunden gewährleistet ist [27]. Diese

Handhabung sollte aber nicht routinemäßig sondern nur in Einzelfällen empfohlen werden.

Bei Levodopa-Retardpräparaten werden die maximalen Plasmakonzentrationen im Vergleich zu Levodopa-Standardpräparaten später erreicht. Retardpräparate haben eine leicht reduzierte Bioverfügbarkeit im Vergleich zu den unretardierten Formen (70 % vs. 90 %) und werden, vor allem wegen einer hohen Variabilität der Resorption bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme vorzugsweise zur Therapie von nächtlichen Akinesen, Muskelkrämpfen oder Albträumen eingesetzt [28]. Nimmt man Levodopa zum oder nach dem Essen ein, so kommt es an der Dünndarmschleimhaut zur Konkurrenz um das Aminosäure-Transportsystem. Daher sollten Levodopa-haltige Präparate nicht mit eiweißhaltigen Lebensmitteln (Milchprodukte, Fleisch) eingenommen werden. Eine deutliche Reduktion der Wirkung bis zum völligen Wirkverlust kann dazu führen, dass der Patient verkrampft und unbeweglich bleibt. Dies nennt man umgangssprachlich auch „Eiweißakinese“. Um dies zu vermeiden, sollte die Aufnahme von Levodopa-Präparaten mindestens 30 Minuten vor einer Mahlzeit erfolgen. Falls es trotz des Einhaltens dieser Regeln zu einer Wirkungsabschwächung nach dem Mittagessen kommt, kann man die Hauptmahlzeit auf den Abend verschieben, um eine ausreichende Beweglichkeit in den Nachmittagsstunden zu gewährleisten. Die in den Beipackzetteln angegebene Empfehlung, die Medikamente 1-1,5 Stunden nach der Mahlzeit einzunehmen, ist kritisch zu bewerten, da die Magenentleerung bei Parkinson-Patienten verzögert ist und nach größeren Mahlzeiten bis zu 4 Stunden andauern kann. Typische unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) von Levodopa sind Schwindel und Übelkeit. Besonders zu Beginn der Therapie und bei Dosiserhöhung vorkommende orthostatische Hypotonien können durch die Gabe von Domperidon verringert werden. Levodopa wird immer mit einem peripheren Decarboxylasehemmer im Verhältnis 4:1 kombiniert. Benserazid und Carbidopa sind die einzigen Substanzen, die hierzu Anwendung finden (Abbildung 3). Sie sind klinisch als gleichwertig zu betrachten, jedoch kommt es unter Benserazid häufiger zu Diarrhöen als unter Carbidopa. Wird Benserazid in Einzeldosen über 25 mg verabreicht, erhöht es die Gefahr von unter Tolcapon oder Entacapon induzierten Diarrhöen (additiver Effekt). Wenn also ein Patient unter Levodopa/Benserazid Diarrhöen entwickelt, kann er auf Levodopa/Carbidopa problemlos umgestellt werden.



Abbildung 3. Carbidopa (links) und Benserazid (rechts). Die Decarboxylaseinhibitoren verhindern selektiv die Umwandlung von Levodopa zu Dopamin in der Peripherie, da sie die Blut-Hirn-Schranke nicht durchdringen können. Aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit Levodopa können sie an das katalytische Zentrum der Decarboxylase binden und diese somit inaktivieren, sodass Levodopa länger im Blutkreislauf zirkuliert und das ZNS erreichen kann.

Außerdem muss zwischen der Einnahme von Levodopa und Eisenpräparaten immer ein Abstand von 2 Stunden eingehalten werden, da sich bei gleichzeitiger Einnahme Chelat-Verbindungen bilden und die Wirkung von Levodopa abgeschwächt wird oder sogar ganz ausbleibt.

1.5.2 Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer

Durch die Blockade der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) wird die Methylierung des Levodopa und Dopamin verhindert und dadurch die Elimination verzögert beziehungsweise deren Bioverfügbarkeit erhöht [29]. In Kombination mit Levodopa verlängern die COMT-Hemmer die Wirkung von Levodopa und Dopamin. Als Monotherapie angewendet haben sie jedoch keinen therapeutischen Effekt [30]. Damit wird insbesondere die Konzentration von Levodopa im Blutkreislauf erhöht, sodass schließlich auch ein größerer Anteil zum zentralen Nervensystem (ZNS) gelangen kann. Entacapon und Tolcapon sind Hemmstoffe der COMT, wobei Entacapon nur peripher wirksam ist, während Tolcapon zusätzlich auch die Blut-Hirn-Schranke passiert und damit insgesamt stärker wirksam ist (Abbildung 4) [31].

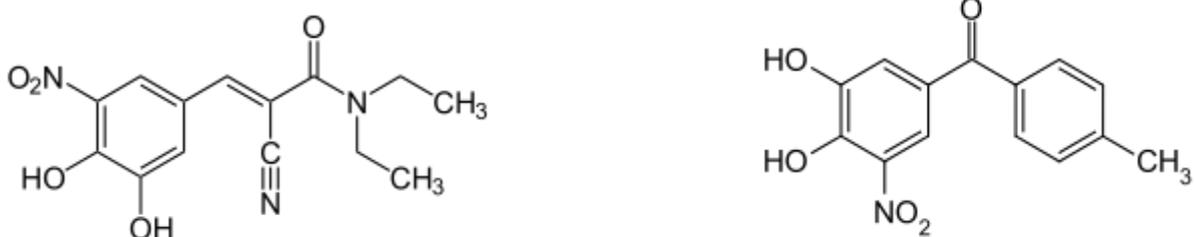


Abbildung 4. Entacapon (links) und Tolcapon (rechts). Anhand der Struktur der COMT-Inhibitoren wird deutlich, dass Entacapon aufgrund seiner geringen Lipophilie in therapeutischen Konzentrationen nur peripher wirksam ist.

Wegen möglicher schwerer Leberschädigungen muss Tolcapon allerdings unter regelmäßiger Kontrolle der Leberenzyme gegeben werden, weshalb es selten beziehungsweise nur bei unzureichender Wirkung von Entacapon verordnet wird. Das gut verträgliche Entacapon hingegen wird in einer Dosierung von 200 mg zusammen mit der Levodopa-Gabe eingenommen oder als fixe Kombination mit Carbidopa eingesetzt (Stalevo®). Die Kombination von COMT-Inhibitoren mit nichtselektiven MAO-Hemmern ist aufgrund der Gefahr eines Serotoninsyndroms kontraindiziert. COMT-Inhibitoren und noradrenerge Antidepressiva, z. B. Reboxetin, Venlafaxin oder Duloxetin, bergen die Gefahr von Blutdruckkrisen.

1.5.3 Dopaminagonisten

Die Dopaminagonisten kann man aufgrund ihrer chemischen Struktur in zwei Gruppen einteilen:

- Ergot-Agonisten: Bromocriptin, Cabergolin (Abbildung 5), α -Dihydroergocriptin, Lisurid (Abbildung 5) und Pergolid

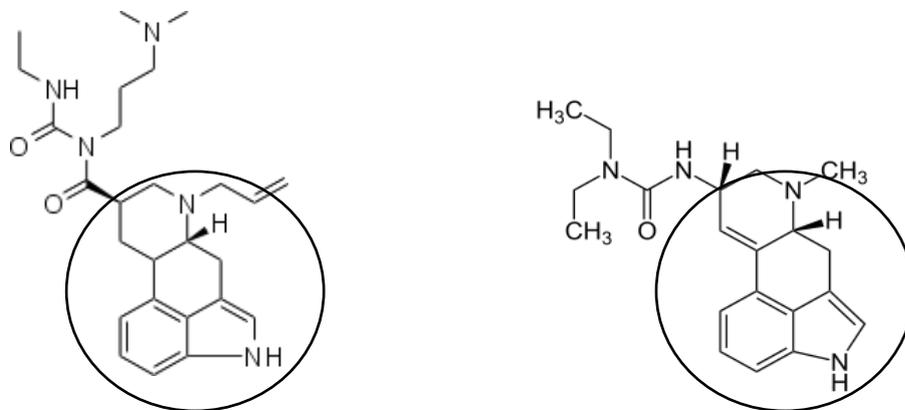


Abbildung 5. Anhand der Struktur von Cabergolin (links) und Lisurid (rechts) kann man die chemische Ähnlichkeit zu den Mutterkornalkaloiden erkennen.

- Non-Ergot-Agonisten: Piribedil, Pramipexol, Ropinirol,, das parenteral zu verabreichende Apomorphin und das transdermal applizierbare Rotigotin (Silikon-Matrix-Pflaster)

Sie unterscheiden sich sowohl pharmakologisch als auch pharmakokinetisch voneinander (Tabelle 1). Bei Patienten, die initial nicht mit Levodopa behandelt werden, wird üblicherweise mit der Gabe eines Dopaminagonisten oder für die Dauer von ca.

6 Monaten mit einem MAO-B-Hemmer als Monotherapie und anschließender Kombination mit einem Dopaminagonisten begonnen. Ist die maximale Dosis erreicht, wird zusätzlich Levodopa eingesetzt, auch bei einem Alter von unter 70 Jahren [18].

Substanz	Gruppe	t _{1/2} [h]	Elimination
Apomorphin s. c.	Non-Ergot	0,5	
Bromocriptin	Ergot	6	hepatisch
Cabergolin	Ergot	65	hepatisch
α-Dihydroergocriptin	Ergot	15	hepatisch
Lisurid	Ergot	2-3	hepatisch/renal
Pergolid	Ergot	7-16	hepatisch/renal
Piribedil	Non-Ergot	12	hepatisch/renal
Pramipexol	Non-Ergot	8-12	renal
Ropinirol	Non-Ergot	6	renal
Rotigotin transdermal	Non-Ergot	5-7	renal

Tabelle 1. Übersicht der pharmakokinetischen Parameter der Non-Ergot-Dopaminagonisten

Dopaminagonisten und Levodopa werden im Therapieverlauf oft miteinander kombiniert. Der große Vorteil der Dopaminagonisten im Vergleich zu Levodopa (t_{1/2} = 1,5-2 h) liegt in den längeren Halbwertszeiten (Tabelle 1). Zudem treten Wirkungsfluktuationen bei Dopaminagonisten auch im weiteren Therapieverlauf im Gegensatz zu Levodopa nicht auf. Ein Nachteil besteht darin, dass die Wirkung vom Patienten als schwächer beschrieben wird als unter Levodopa. Aufgrund eines über 5-HT_{2B}-Rezeptoren vermittelten Herzklappenfibrose-Risikos sollten Ergot-Dopaminagonisten mit einer Affinität zum 5-HT_{2B}-Rezeptor (Pergolid, Cabergolin, Bromocriptin) im klinischen Alltag nicht mehr verwendet werden. Falls sie beispielsweise aufgrund einer Unverträglichkeit anderer Parkinson-Medikamente dennoch im Ausnahmefall eingesetzt werden, müssen regelmäßige halbjährliche Untersuchungen mit Auskultation des Herzens und der Lunge sowie jährlich eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt werden. Unter dem Ergot-Derivat Lisurid, einem 5-HT_{2B}-Rezeptor-Antagonist, sind bislang keine Herzklappenfibrosen beschrieben worden. Non-Ergot-Dopaminagonisten sind dennoch die Wirkstoffe der ersten Wahl.

Alle Dopaminagonisten binden auch an periphere Dopaminrezeptoren und können daher stärkere periphere UAWen verursachen als Levodopa in Kombination mit einem peripheren Decarboxylasehemmer. UAWen wie Übelkeit und orthostatische Dysregulation treten bei allen Dopaminagonisten auf. Daher muss die Dosierung niedrig begonnen und langsam gesteigert werden. Typische und therapielimitierende UAWen sind Halluzinationen und Müdigkeit, die vor allem tagsüber auftreten. Plötzliche Schlafattacken werden häufig nur mit Dopaminagonisten in Verbindung gebracht, wurden allerdings bei allen dopaminergen Arzneimitteln gefunden [32]. UAWen auf neuropsychiatrischer Ebene stellen vor allem die dopaminerg-induzierte Psychose, Impulskontroll- und Zwangsstörungen (insbesondere *Punding*) und das dopaminerge Dysregulationssyndrom dar. Das Auftreten von Beinödemen kann sowohl bei Ergot- als auch bei Non-Ergot-Derivaten eine therapielimitierende Nebenwirkung darstellen. In solchen Fällen kann es sinnvoll sein, auf Piribedil zu wechseln, da es weniger stark sedierend wirkt und seltener Ödeme hervorrufen soll [33]. In der Therapie mit Dopamin-Agonisten ergeben sich prinzipiell zwei sicherheitsrelevante Aspekte: eine vermehrte Tagesmüdigkeit sowie Fibrosen der Lunge und der Herzklappen bei den Ergot-Derivaten.

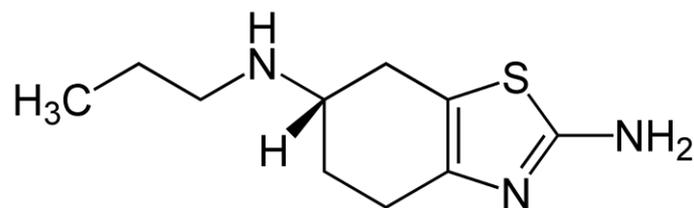


Abbildung 6. Chemische Struktur des Pramipexols. Da Pramipexol keine Ergolin-Struktur aufweist, sind, anders als bei den Mutterkornalkaloiden, keine pleuropulmonalen und retroperitonealen Fibrosen oder periphere vaskuläre UAWen zu befürchten.

Für Pramipexol (Abbildung 6) existieren Studien, die eine Wirksamkeit auch auf Depressionen als typische Begleiterkrankung des Parkinson vermuten lassen [34,35]. Die Hauptwirkung der Dopaminagonisten liegt in der Affinität zum D₂-Rezeptor. Pramipexol hat zusätzlich eine Affinität zu D₃-Rezeptoren, die in phylogenetisch älteren Hirnabschnitten zu finden sind, was vermuten lässt, dass dieser Rezeptor eine Rolle bei kognitiven und emotionalen Prozessen spielt. Durch die D₃-Subrezeptoraffinität wird die antidepressive Wirkung erklärt.

Die unterschiedlichen Affinitäten zu den anderen Dopamin-Rezeptoren sind für die unterschiedlichen Wirkungsspektren und UAWen der Dopaminagonisten verantwortlich. Patienten, die den einen Agonisten nicht vertragen, können versuchsweise auf einen anderen Agonisten umgestellt werden. Alle Dopaminagonisten müssen langsam aufdosiert werden. Ein abruptes Absetzen ist zu vermeiden, da es sonst zu einem malignen neuroleptischen Syndrom kommen kann.

Ropinirol wird über das Leberenzym CYP1A2 metabolisiert. Medikamente, die dieses Enzym in seiner Tätigkeit inhibieren (z. B. Ciprofloxacin, Fluvoxamin) oder induzieren (z. B. polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)) können die Wirkung von Ropinirol verstärken beziehungsweise vermindern.

1.5.4 Amantadin

Amantadin (Abbildung 7) inhibiert den N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor und reduziert dadurch die Überaktivität glutaminerger Neurone im Striatum. Darüber hinaus wirkt Amantadin indirekt agonistisch auf striatale Dopamin-Rezeptoren. Hier soll es zu einer gesteigerten Dopaminfreisetzung sowie zu einer Hemmung der Dopamin-Wiederaufnahme in die präsynaptischen Nervenzellen kommen. Klinisch macht sich der Effekt von Amantadin vor allem durch eine Reduktion des Tremors und der Akinesie bemerkbar.

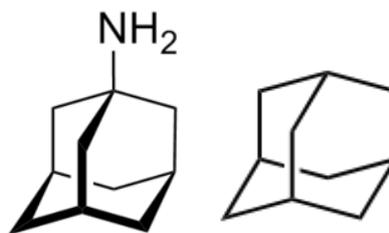


Abbildung 7. Amantadin (links) ist ein Derivat des Adamantan (rechts)

Amantadin wirkt besonders gut im Frühstadium des Parkinsonsyndroms, ist allerdings ein eher schwacher Wirkstoff. In Kombination mit Levodopa verringert es Wirkungsfluktuationen [36,37]. Die übliche Dosierung liegt bei 200-600 mg pro Tag, verteilt auf 2-3 Einzeldosen. Amantadin wird zu über 90 % unverändert renal eliminiert, daher kann es bei Patienten mit einer eingeschränkter Nierenfunktion zu

Akkumulation und somit zu vermehrten UAWen kommen [38]. Hierzu zählen aufgrund des anticholinergen Wirkungsmechanismus Verwirrung beziehungsweise Delir, Benommenheit, Halluzinationen und Mundtrockenheit. Multimorbide Patienten, insbesondere mit bestehender Demenz oder cerebrovaskulärer Vorschädigung, sollten daher nicht mit Amantadin therapiert werden. Da Amantadin nur in geringem Maße dialysierbar ist, sollte es nicht bei dialysepflichtigen Patienten verabreicht werden. Des Weiteren kann eine Livedo reticularis auftreten, bei der es zu netzartigen Hautveränderungen (marmorierte Haut) sowie Knöchel- und Unterschenkelödemen kommt. Dosisänderungen dürfen nur langsam vorgenommen werden, da es beispielsweise beim Absetzen zu einer abrupten Verschlechterung der Parkinsonsymptome kommen kann. Die Aufdosierung sollte in zweiwöchentlichen Schritten vorgenommen werden. Da Amantadin auch eine belebende Wirkung hat, sollte die letzte Gabe spätestens nachmittags eingenommen werden. Amantadinhydrochlorid wird schneller resorbiert und erreicht daher rascher Plasmaspitzenkonzentrationen als Amantadinsulfat, welches jedoch in höheren Dosen besser toleriert wird. Des Weiteren gibt es auch Amantadinsulfat i. v., das zur Durchbrechung einer akinetischen Krise eingesetzt werden kann. Die akinetische Krise ist eine seltene, aber potenziell tödliche Komplikation. Dabei handelt es sich um eine akute Verschlechterung der Motorik mit wiederholt fehlendem Ansprechen auf die Medikation. Die Pathophysiologie ist jedoch noch unklar.

1.5.5 Budipin

Budipin nimmt bezüglich seines Wirkungsmechanismus eine Zwischenstellung unter den Antiparkinsonmedikamenten ein. Etwas schwächer als das Amantadin wirkt es NMDA-antagonistisch, hemmt die Monoaminoxidase (MAO)-B reversibel und fördert die Dopaminfreisetzung. Somit kommen beim Budipin die Wirkmechanismen verschiedener Antiparkinsonmedikamente zusammen [39].

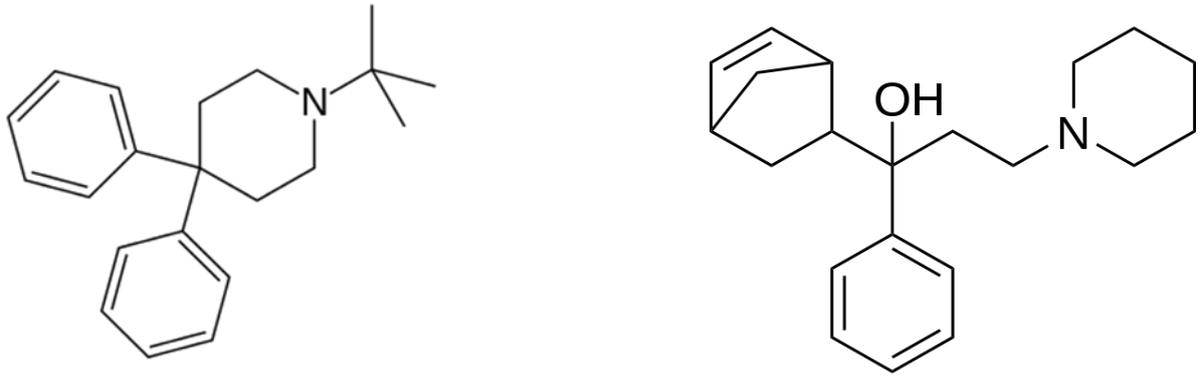


Abbildung 8. Budipin (links) und Biperiden (rechts). Diese beiden Wirkstoffe sind chemisch verwandt. Budipin blockiert Muskarin- und NMDA-Rezeptoren und verbessert vor allem den Tremor eines Parkinson-Patienten.

Budipin wirkt überwiegend gegen die Hauptsymptome Tremor, Rigor und Akinese. Als *Add-on* zu Levodopa kann es die Motorik verbessern. Dadurch lässt sich meistens die Levodopa-Dosierung reduzieren. Budipin zeichnet sich dadurch aus, dass es in jedem Krankheitsstadium wirksam ist. Aufgrund seiner möglichen neuroprotektiven Wirkung wird es gerne als Zusatztherapie in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien oder als einleitende Therapie eingesetzt, um den Einsatz von Levodopa um einige Monate hinauszögern [5]. Die mögliche QT-Zeit-Verlängerung birgt jedoch die Gefahr lebensgefährlicher kardialer Rhythmusstörungen und erfordert engmaschig kardiologische Kontrollen. Wegen dieser potenziell lebensbedrohlichen UAW wird Budipin selten eingesetzt und gilt eher als Reservemedikament. Es darf nur über eine kontrollierte Verschreibung verordnet werden. Die Behandlung mit Budipin (Parkinsan®) kann lediglich erfolgen, wenn der behandelnde Arzt die Vorsichtsmaßnahmen genau einhält, eine entsprechende Verpflichtungserklärung für die Behandlung mit Parkinsan® unterzeichnet hat und diese beim pharmazeutischen Hersteller vorliegt [40].

1.5.6 Monoaminoxidase-B-Inhibitoren

Selegilin und Rasagilin (Abbildung 9) gehören zur Gruppe der Monoaminoxidase (MAO)-B-Inhibitoren und sind sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Levodopa zugelassen, wobei sie in Kombination mit Levodopa die *Off-Zeit* verringern. Ähnlich wie bei Amantadin so wird auch den MAO-B-Inhibitoren ein leichter neuroprotektiver Mechanismus zugeschrieben [41].

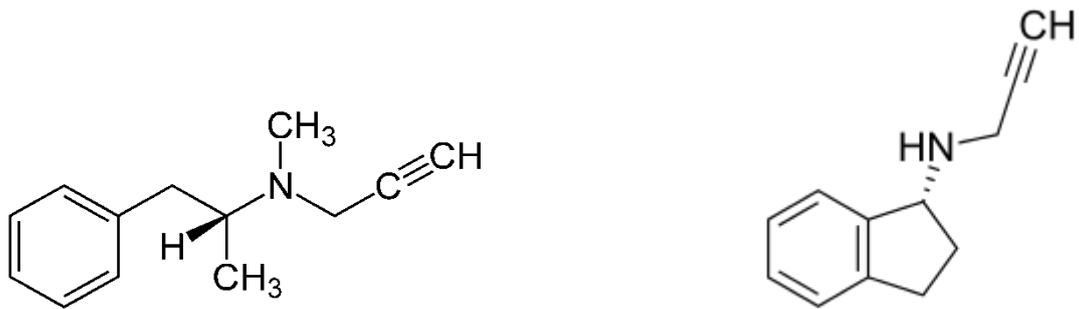


Abbildung 9. Während Selegilin (links) ein- bis zweimal täglich eingenommen wird, kann Rasagilin (rechts) trotz der kurzen Halbwertszeit (0,6-2h) nur einmal täglich eingenommen werden, da die MAO-B irreversibel blockiert wird. Die klinische Wirkdauer ist daher durch die Rate der Biosynthese des Enzyms im Körper bestimmt.

Während Selegilin auch zu Amphetamin-Derivaten metabolisiert wird (allerdings ausschließlich in weniger aktive Isomere), wurden diese Metaboliten bei Rasagilin nicht nachgewiesen. Daher kommt es unter der Therapie mit Rasagilin zu weniger zentralnervösen und kardiovaskulären UAWen. Da bisher keine direkten randomisierten kontrollierten Studien zu Rasagilin versus Selegilin durchgeführt wurden, erfolgte im Jahr 2011 eine indirekte Metaanalyse von randomisierten Studien. Die indirekte Metaanalyse zeigte einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Rasagilin gegenüber Selegilin in der Verbesserung des UPDRS-Gesamtscores [42]. Bei jüngeren Patienten, bei denen die Therapie mit einem Agonisten oder Levodopa noch hinausgezögert werden soll, kann man durch Monotherapie mit einem MAO-B-Hemmer den Einsatz dieser Medikamente immerhin aufschieben. Auch wenn Selegilin zunächst im Verdacht stand, eine erhöhte Mortalität aufzuweisen, konnten neue Studien diese Theorie mittlerweile widerlegen [43,44]. Ob der enorme Preisunterschied zwischen Rasagilin und Selegilin durch die klinische Wirksamkeit gerechtfertigt ist, wird kontrovers diskutiert. Daher wird oft mit Selegilin initial behandelt und erst bei fehlender Wirksamkeit auf Rasagilin umgestellt. Beide Wirkstoffe werden gut vertragen und UAWen sind sehr selten. Rasagilin wurde anfangs mit dem Auftreten von Melanomen in Verbindung gebracht. Jedoch konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisen werden. Außerdem geht man bei Parkinsonpatienten generell von einer höheren Inzidenz von Melanomen aus [45]. Rasagilin wird nur einmal täglich morgens gegeben, Selegilin kann ein- oder zweimal täglich eingenommen werden. Die Tagesgesamtdosis von Selegilin ist 5 bis maximal 10 mg. Wegen der aktivierenden Wirkung – wie auch bei Amantadin – sollte die letzte Einnahme nicht nach 16 Uhr stattfinden. Die Kombination von MAO-B-Inhibitoren mit Antidepressiva ist gefährlich, da die Gefahr eines Serotoninsyndroms deutlich erhöht ist. Da Depres-

sion jedoch eine typische Begleiterkrankung bei Parkinson ist, stellt dies in der Praxis ein häufiges Problem dar.

1.5.7 Anticholinergika

Durch den Untergang der dopaminergen Neurone kommt es im Striatum zu einem relativen Überschuss von Acetylcholin. Dieses Ungleichgewicht wird für den Tremor verantwortlich gemacht. Daher wirken Anticholinergika beim Parkinson in erster Linie auf den Ruhetremor. Zu den typischen UAWen zählen kognitive Einschränkungen, Obstipation, Mundtrockenheit, Müdigkeit, eine erhöhte Sturzneigung sowie Blasen-funktionsstörungen. Bei benigner Prostatahyperplasie und Glaukom sollten diese Wirkstoffe nicht angewendet werden. Daher sollte vor dem Einsatz von Anticholinergika zusammen mit dem Patienten eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Anticholinergika sollten sowohl langsam ein- als auch ausgeschlichen werden, um die UAWen möglichst gering zu halten. Zugelassen mit der Indikation Tremor bei Parkinson sind z. B. Bornaprinhydrochlorid (Sormodren®), Procyclidin (Osnervan®), Metixenhydrochlorid (Tremarit®) und Biperiden (Akineton®). In speziellen Fällen kann man sich auch die anticholinerge Wirkung einiger Antidepressiva (z. B. trizyklische Antidepressiva) zunutze machen, etwa wenn der Patient noch kein Anticholinergikum erhält und eine Depression diagnostiziert wurde oder wenn sich der Tremor emotional bedingt verschlechtert.

1.5.8 Intermittierende und kontinuierliche Apomorphingabe

Aufgrund der geringen oralen Bioverfügbarkeit von Apomorphin und der kurzen Halbwertszeit wird es subkutan verabreicht, weshalb es bei der akinetischen Krise (Bewegungs- und Schluckunfähigkeit) eingesetzt wird. Auch in *Off*-Phasen wird es eingesetzt, wobei eine Schulung erforderlich ist, um die richtige Dosierung zu ermitteln. In Form eines Autoinjektors kann es vom Patienten selbst appliziert werden. Die Tagesdosis von 3-30 mg kann auf bis zu 12 Gaben verteilt werden. Eine Prämedikation mit Domperidon 3 × 20 mg bereits 2 Tage vor Therapiebeginn ist wegen der emetogenen Nebenwirkung des Apomorphins notwendig. Apomorphin kann – wie Levodopa auch – in Form einer Pumpentherapie als kontinuierliche Gabe angewendet werden. Während Levodopa (Duodopa®) mithilfe einer chirurgisch gelegten Pumpe intestinal gegeben wird, ist bei Apomorphin eine subkutane Applikation möglich.

Die Subkutannadel wird täglich gelegt und die Pumpe läuft normalerweise auch nur über die Wachzeit. Eine 24-stündige Gabe ist nur in Ausnahmefällen indiziert. Der Patient sollte darauf aufmerksam gemacht werden, dass sich subkutane Knötchen und Infektionen bis hin zu einer Phlegmone bilden können. Aufgrund des hohen finanziellen und pflegerischen Aufwands ist die Indikationsstellung wie im Folgenden geregelt [18]:

- mit Oralia nicht mehr zu beherrschende Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien im fortgeschrittenen Stadium
- eine ausreichende soziale Versorgung für die kontinuierliche subkutane Applikation muss gewährleistet sein
- differentialtherapeutische Abwägung von tiefer Hirnstimulation und kontinuierlicher jejunaler Levodopa-Gabe

1.5.9 Tiefenhirnstimulation (THS)

Die THS ist die effektivste Therapie in der Behandlung des fortgeschrittenen Parkinson-Syndroms [46]. Patienten mit medikamentös austherapierten Wirkungsfluktuationen profitieren von der THS bezüglich der Beweglichkeit und der Lebensqualität. Dabei werden ein bis zwei Elektroden in die Substantia nigra oder den Globus pallidus eingeführt und mit dem Impulsgeber, der unter dem Schlüsselbein implantiert wird, verbunden. Der Impulsgeber sendet die stimulierenden Impulse in das entsprechende Gehirnareal. Stimulationsort ist meist der Nucleus subthalamicus. Der Hauptvorteil liegt darin, dass die Wirkung über 24 Stunden anhält. Die Wirkungsfluktuationen lassen unter der Behandlung nach oder verschwinden sogar ganz. Vorbestehende Levodopa-induzierte Dyskinesien werden durch die nach Stimulation mögliche Dosisreduktion gemindert. Dennoch ist die Indikationsstellung aufgrund des operativen Risikos genau definiert.

1.5.10 Weitere therapeutische Maßnahmen

Auch die Physiotherapie ist fester Bestandteil der Parkinsontherapie. Im Frühstadium steht die Erhaltung der Beweglichkeit im Vordergrund, im späteren Krankheitsverlauf dann „*Rescue-Techniken*“, um z. B. aus dem *Freezing* zurück in die Bewegung zu finden, oder eine Sturzprophylaxe und damit die Vermeidung von Frakturen. Auch die Logopädie stellt eine Option zur Verbesserung der Schluck- und Sprachprobleme

dar. Ziel der Logopädie ist es, die Muskeln für das Stimmvolumen, die Atemtechnik und die Artikulation zu trainieren.

1.5.11 Phytotherapie

Im Jahr 1913 wurde Levodopa aus den Samen von *Vicia faba*, der Acker- oder Saubohne, isoliert und erstmals detailliert strukturell aufgeklärt. Aufgrund von Komplikationen im Therapieverlauf, insbesondere durch das Auftreten von Dyskinesien und die Abnahme der Wirksamkeit im Laufe der Zeit, haben verschiedene Forschungsgruppen nach alternativen Behandlungsmöglichkeiten mit weniger Nebenwirkungen gesucht. Die Bohnen von *Mucuna pruriens*, der Juckbohne, bekannt aus der altindischen Ayurveda-Medizin, enthalten noch größere Mengen an Levodopa als die Samen von *Vicia faba*. Extrakte aus *Mucuna pruriens* zeigten in animalen und humanen in-vivo-Studien starke Antiparkinson-Wirkungen mit weniger UAWen als synthetisches Levodopa [47,48]. Den in den Samen ebenfalls enthaltenen Tetrahydroisochinolininen wurden in vitro neuroprotektive Aktivitäten zugeschrieben [49]. Heute ist in Indien ein Präparat mit *Mucuna pruriens* zugelassen und in Europa könnte es zukünftig in der Behandlung von Morbus Parkinson eine wichtige Rolle spielen. Vor einer Zulassung wären allerdings weitere klinische Studien mit hohen Fallzahlen notwendig, um die Wirksamkeit und Sicherheit eindeutig zu belegen.

Bei der Aufreinigung von 2 kg rohen Bohnen kann man in etwa 30 g Levodopa isolieren [50]. Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Methoden zur Aufkonzentration, durch Optimierung der Extraktion und durch die Züchtung unterschiedlicher Spezies, entwickelt. Nach etlichen Studien an Patienten mit Morbus Parkinson entstand vor einigen Jahren ein *Mucuna*-Extrakt, der die Zulassung der Indian Food and Drug Administration erhielt.

1.6 Therapie der Komplikationen und Begleiterkrankungen

Aufgrund der Komplexität der Parkinson-Erkrankung ist diese oft mit zahlreichen Begleiterkrankungen und Komplikationen verbunden. Bei gut behandelten motorischen Beschwerden rücken daher oft die Begleiterkrankungen für den Patienten in den Vordergrund.

1.6.1 Wirkungsfluktuationen

Im weiteren Krankheitsverlauf können Wirkungsfluktuationen, wie *End-of-Dose*-Akinesien, *On-/Off*-Fluktuationen oder *Freezing* auftreten. Das primäre Ziel ist die Wiederherstellung einer gleichmäßigen dopaminergen Therapie unter Berücksichtigung der bisherigen Medikation.

Die *End-of-Dose*-Akinesie ist die häufigste und im Verlauf am frühesten auftretende Wirkungsschwankung. Dabei handelt es sich um ein Nachlassen der Wirkung der Medikamente ungefähr vier bis sechs Stunden nach der Einnahme. Bei den *On-/Off*-Fluktuationen handelt es sich um einen schnellen Wirkungsverlust mit oder auch ohne zeitlichen Bezug zur Medikamenteneinnahme, wobei die Beweglichkeit ebenso schnell wieder einsetzen kann. Bei der *End-of-Dose* Akinese und den *On-/Off*-Fluktuationen geht man folgendermaßen vor [18]:

- Erhöhung der Zahl der Levodopa-Tagesdosen bei gleichzeitiger Reduktion der Einzeldosis und Verkürzung der Einnahmeintervalle
- zusätzliche Gabe eines Non-Ergot-Dopamin-Agonisten (bei Levodopa-Monotherapie) oder Erhöhung der Dopaminagonisten-Dosis (ggf. bei gleichzeitiger Reduktion der Levodopa-Dosis)
- evtl. Umstellen eines Dopaminagonisten-Standardpräparates auf ein Retardpräparat (Benefit durch Studien aber nicht gesichert)
- zusätzliche Gabe eines COMT-Inhibitors bei bestehender Levodopa-Therapie
- zusätzliche Gabe eines MAO-B-Inhibitors
- Umstellung auf Levodopa Retardpräparat (Achtung: variable Resorption am Tag (Mahlzeiten), daher schlechte Steuerbarkeit)
- bei frühmorgendlicher oder nachmittäglicher Akinese: lösliches Levodopa
- bei nächtlicher Akinese: Levodopa Retardpräparat
- konsequente Medikamenteneinnahme 30-60 Minuten vor dem Essen zur Verbesserung der Resorption
- intermittierend Apomorphin s. c.
- tiefe Hirnstimulation (THS) bei Therapieresistenz und entsprechender Behinderung

Die Therapiestrategie richtet sich dabei nach individuellen Faktoren wie Alter und Komorbiditäten des Patienten. Bei jungen, ansonsten gesunden Patienten sollte eine unnötige Polypharmakotherapie vermieden und die Dosiserhöhung der Dopamina-

gonisten in Betracht gezogen werden. Bei älteren und multimorbiden Patienten, die bislang mit Levodopa behandelt wurden, besteht die Möglichkeit, zusätzlich einen COMT-Hemmer oder MAO-B-Hemmer zu verabreichen. Im Falle einer Zunahme von Dyskinesien kann nachfolgend eine Reduktion der Levodopa-Einzeldosis erforderlich werden.

Beim *Freezing* unterscheidet man noch zwischen dem „*Freezing* im *On*“ und dem „*Freezing* im *Off*“. Das *On-Freezing* wird durch die dopaminergen Stimulation induziert, wohin gegen das *Off-Freezing* bei einem Mangel an dopaminerner Stimulation auftritt. Beim *Off-Freezing* geht man therapeutisch genauso vor wie bei der *End-of-Dose-Akinese* und den *On-/Off-Fluktuationen* vor. Beim *On-Freezing* kann eine Reduktion der Dopaminergika Besserung bringen.

1.6.2 Akinetische Krise

Ein plötzliches Absetzen der Medikation kann im fortgeschrittenen Stadium zu einem lebensbedrohlichen Entzugssyndrom führen, das sich in Hyperthermie und Tachykardie äußert. Des Weiteren kann es zur akinetischen Krise führen, bei der der Patient keinerlei Bewegung und Artikulation mehr ausführen kann. Eine solche Krise endet potenziell letal. Es muss daher darauf geachtet werden, dass ein Parkinson-Patient auch in Notfällen oder beispielsweise im Urlaub bei einem Verlust des Gepäcks noch medikamentös versorgt werden kann. Auch durch Dehydrierung und schwere Infekte kann eine akinetische Krise ausgelöst werden. Die Behandlung der akinetischen Krise erfolgt mit den parenteral verfügbaren Wirkstoffen, üblicherweise mit intravenösem Amantadin 1-2 × 200 mg als Infusion oder, wenn eine Dehydrierung der Grund ist, durch Infusion von Flüssigkeit. Auch subkutanes Apomorphin und über eine Sonde appliziertes Levodopa können eingesetzt werden.

1.6.3 Depression

Depression ist die häufigste psychiatrische Begleiterkrankung beim Parkinson-Syndrom. Man findet in der Literatur Häufigkeitsangaben zwischen 7 und 76 %. Prinzipiell können bei der Pharmakotherapie alle antidepressiven Wirkstoffe zum Einsatz kommen [51,52]. Aktivierende Antidepressiva wie Sertralin oder Citalopram werden bei Parkinson-Patienten gerne verordnet, da Parkinson-Patienten oft müde und ab-

geschlagen sind. Bei den Trizyklika wie Amitriptylin oder Doxepin kann man sich die anticholinergen UAWen therapeutisch gegen den Tremor zunutze machen, wenn keine Probleme in der Kognition bestehen. Schwierig wird die Behandlung der Depression, wenn ein MAO-B-Inhibitor bereits verwendet wird, weil er in Kombination mit Antidepressiva die Gefahr eines Serotoninsyndroms deutlich erhöht. Des Weiteren sind herkömmliche Neuroleptika aufgrund der möglichen Verschlechterung der akinetisch-rigiden Symptomatik ebenfalls kontraindiziert.

1.6.4 Demenz

Im Krankheitsverlauf entwickeln ca. 30-40 % der Patienten eine Demenz [18]. Man unterscheidet zwischen der DLK (Demenz vom Lewy-Körper-Typ) und PKD (Parkinson-Krankheit und Demenz), wobei durch das zeitliche Auftreten der Symptome differentialdiagnostisch unterschieden wird. Bei Parkinson-Patienten sollten definitionsgemäß motorische Symptome ein Jahr vor der demenziellen Entwicklung auftreten, während Patienten mit einer Demenz vom Lewy-Körper-Typ die Parkinson-Symptome oftmals gleichzeitig oder nach der Demenz entwickeln. In den meisten Fällen handelt es sich um die typische Lewy-Körper- Demenz. In der Pharmakotherapie werden hier keine Unterschiede gemacht. Rivastigmin ist zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz bei der Parkinson-Krankheit zugelassen [53]. Eine signifikante Verschlechterung akinetisch-rigider Symptome, wie man sie pharmakodynamisch annehmen könnte, wurde unter Cholinesterase-Hemmern bisher nicht beschrieben. In der Aufdosierungsphase kann es jedoch zur vorübergehenden Verschlechterung des Tremors kommen, daher sollte man hier nach dem Motto „*start slow, go low*“ vorgehen. Derzeit fehlen Daten zur Langzeitwirkung von Rivastigmin und anderen Cholinesterase-Hemmern. In Analogie zu Studien an Patienten mit Alzheimer-Demenz ist anzunehmen, dass die Verwendung von Rivastigmin-Pflastern statt der Gabe von Rivastigmin-Kapseln die UAWen vermindert. In kleineren Studiengruppen konnte auch ein positiver Effekt auf den kognitiven Gesamteindruck (*Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory*) zugunsten von Memantin im Vergleich zu Placebo gezeigt werden [54].

1.6.5 Tremor

Beim Tremor kommen Anticholinergika wie Biperiden zum Einsatz. Hierbei ist auf die anticholinergen UAWen besonders bei älteren und multimorbiden Patienten zu achten. Des Weiteren konnte für den NMDA-Antagonisten Budipin eine gute Wirksamkeit gegen den Tremor gezeigt werden, jedoch ist hier wegen möglicher QT-Zeit-Verlängerungen eine engmaschige kardiologische Überwachung indiziert (Kap. 1.5.5). Falls Emotionen oder psychische Belastungen den Tremor negativ beeinflussen, kommen auch Beta-Blocker (z. B. Propranolol) oder trizyklische Antidepressiva zum Einsatz. Bei weiterer Therapieresistenz kann man Clozapin versuchen, jedoch muss hier wegen der Gefahr einer Agranulozytose das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

1.6.6 Halluzinationen

Halluzinationen sind durch die Dopaminergika medikamentös induziert, allerdings im weiteren Therapieverlauf oft nicht vermeidbar. Typische Symptome sind ein unruhiger und lebhafter Schlaf, Halluzinationen und Verwirrtheitszustände. Aufgrund der uncharakteristischen Symptome muss eine klare Abgrenzung zu Infektionen mit febrilen Körpertemperaturen oder einer Dehydratation erfolgen. Hierbei geht man folgendermaßen vor [18]:

1. Ausschleichen von Anticholinergika und trizyklischen Antidepressiva
2. Ausschleichen oder Reduktion von Budipin, Amantadin, MAO-B-Hemmern
3. Ausschleichen oder Reduktion von Dopaminagonisten
4. Ausschleichen oder Reduktion des COMT-Hemmers
5. als letzte Maßnahme Reduktion von Levodopa auf die niedrigstmögliche Dosierung

Wenn eine Reduzierung der Parkinson-Medikamente aufgrund nicht tolerabler Verschlechterung der Motorik oder gleichbleibender psychotischer Symptome nicht in Frage kommt, können auch Antipsychotika wie Clozapin und Quetiapin zum Einsatz kommen. Risikofaktoren für die Entwicklung medikamentenassoziierter psychotischer Symptome sind ein höheres Lebensalter, eine längere Erkrankungsdauer, Demenz, Schlafstörungen und Depressionen. Diagnostisch sollte zunächst nach internistischen Begleiterkrankungen (Infektionen, metabolische Entgleisungen, Elektrolytstörungen) gesucht und diese gegebenenfalls behandelt werden. Danach können Anti-

cholinergika, Amantadin, Selegilin, dann die Dopaminagonisten und später die COMT-Inhibitoren reduziert oder abgesetzt werden. Es wird empfohlen, Levodopa zuletzt zu reduzieren. Allerdings darf eine deutliche motorische Verschlechterung nicht toleriert werden. Wenn psychotische Symptome fortbestehen, ist eine niedrig dosierte Behandlung mit Clozapin notwendig. Die initiale Gabe von 6,25 mg/d wird auf eine Tagesdosis von 12,5 bis maximal 100 mg hochdosiert [55]. Eine orthostatische Dysregulation, eine Sedierung und eine Sialorrhö sind häufige UAWen, wohin gegen relevante Verschlechterungen der extrapyramidalmotorischen Störung nicht zu erwarten sind. Das Risiko einer Agranulozytose ist dosisunabhängig, so dass regelmäßige Blutbildkontrollen vorgeschrieben sind. Quetiapin (Tagesdosis: ca. 75 mg) ist eigentlich Mittel der zweiten Wahl. Eine Sedierung und eine orthostatische Hypotension treten bei der Anwendung häufig als unerwünschte Wirkungen auf. Bei geriatrischen Patienten gilt Clozapin jedoch als inadäquate Medikation, sodass hier dem Quetiapin der Vorzug gegeben werden sollte, auch wenn es weniger potent in der Wirkung ist [56]. Typische Neuroleptika wie Haloperidol, Levomepromazin oder Melperon müssen aufgrund der Verschlechterung der motorischen Beweglichkeit unbedingt gemieden werden [57].

1.6.7 Gastrointestinale Funktionsstörungen

Schluckstörungen, Hypersalivationen und eine verminderte Magen-Darm-Motilität treten bei Parkinson-Patienten zahlreich auf. Zu Beginn der Erkrankung werden Schluckstörungen durch eine vermehrte Speichelbildung begünstigt. Therapeutisch kann hier mit Anticholinergika gegengesteuert werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Im weiteren Verlauf resultiert der vermehrte Speichelfluss jedoch aus den Schluckstörungen und der Lähmung der Gesichtsmuskeln bei sonst verminderter Speicheldrüsenaktivität, sodass hier der Einsatz von Anticholinergika die Mundtrockenheit verschlimmern kann. Eingesetzt werden auch Injektionen mit Botulinumtoxin in die Speicheldrüsen. Bei dominierender Mundtrockenheit sollten alle Medikamente mit mindestens 200 ml Flüssigkeit eingenommen werden. Wenn durch die Schluckstörungen die Medikation nicht mehr eingenommen werden kann, sollte versucht werden, Levodopa als lösliche Tablette zu verabreichen (Madopar® LT). Falls therapeutisch möglich, kann auch auf Rotigotin TTS (Neupro®) oder einen Apomorphin Autoinjektor beziehungsweise Dauerinfusion umgestiegen werden. Plötzlich auftre-

tende Schluckstörungen können auch ein Zeichen für eine akinetische Krise sein. Bei Schluckstörungen sollten Wasser ohne Kohlensäure oder Kamillentee verwendet, Kaffee, schwarzer Tee und Fruchtsäfte jedoch gemieden werden. Milchprodukte sind wegen des hohen Eiweißgehaltes ungeeignete Nahrungsmittel für die Pharmakotherapie. Bei aufrechtem Oberkörper sollte der Kopf beim Schlucken leicht nach vorn gebeugt werden und der Patient sollte bei der Einnahme der Medikamente nicht sprechen. Sind die Schluckstörungen ausgeprägter, hilft das Andicken des Wassers mit Dickungsmitteln. Auf ausreichendes Nachspülen sollte man bei Medikamenten achten, welche die Schleimhaut der Speiseröhre schädigen könnten, z. B. Eisenpräparate oder Bisphosphonate. Nehmen die Schluckstörungen zu, ist bei einigen Patienten die Versorgung über eine perkutane endoskopische Gastrostomie erforderlich. Sofern Medikamente über die Sonde appliziert werden sollen, müssen sie vorher sondengerecht zerkleinert werden. Nicht jedes Medikament darf beziehungsweise kann jedoch aufgelöst oder gemörsert werden. Die Magenentleerungszeit ist beim Parkinson krankheitsbedingt verzögert und hat somit Einfluss auf den zeitlichen Eintritt des Levodopa-Effektes.

Motilitätsstörungen können mit Domperidon behandelt werden (Abbildung 10). Metoclopramid ist auf Grund der antagonistischen Wirkung an D₂-Rezeptoren kontraindiziert.

Sehr häufig kommt es im Krankheitsverlauf zu Obstipation. Mittel der Wahl ist hier Macrogol oder Lactulose. Da die Obstipation durch eine verminderte Peristaltik des Darms („*slow transit*“) zustande kommt, bringen Flüssigkeitszufuhr und eine ballaststoffreiche Kost nur wenig Erfolg.

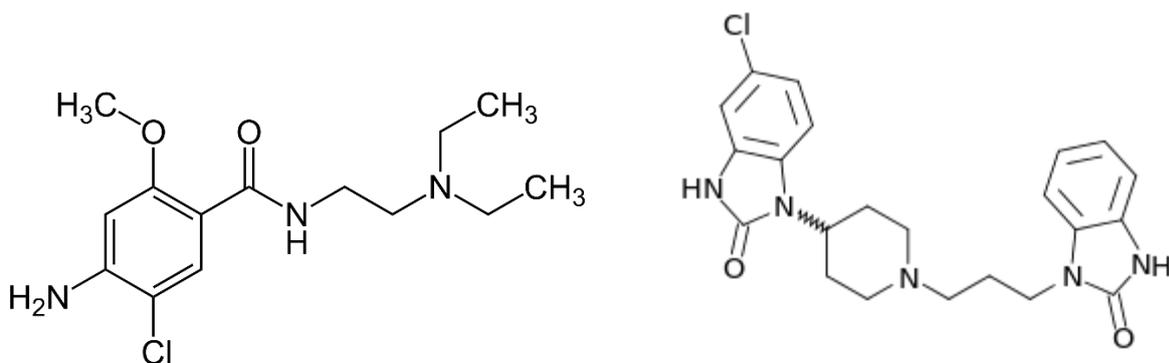


Abbildung 10. Metoclopramid (links) und Domperidon (rechts). Metoclopramid (MCP) ist vor allem im oberen Gastrointestinaltrakt prokinetisch. Es ist antiemetisch, antidopaminerg, peripher antiserotonerg (5-HT₃) und indirekt cholinerg wirksam. Im Gegensatz zu Domperidon passiert es die Blut-Hirn-Schranke und kann wie die Neuroleptika zentrale unerwünschte Wirkungen auslösen, weshalb es bei Parkinson kontraindiziert ist.

1.6.8 Orthostatische Hypotonie

Orthostatische Hypotonie kann als Nebenwirkung einer dopamimetischen Therapie auftreten oder auch ein Symptom des Parkinsons selbst sein. Gerade am Anfang einer dopaminergen Therapie oder bei Dosiserhöhung ist mit dieser UAW zu rechnen. Durch Gabe von Domperidon ($2-3 \times 10-20$ mg/d oral) wird diese UAW meist effektiv behandelt. Nach einiger Zeit kann eine Therapiepause versucht werden. Bei Persistenz der Beschwerden und unter Berücksichtigung der Komorbidität kann die orthostatische Hypotonie auch mit Alpha-Adrenozeptor-Agonisten (Midodrin $4 \times 2,5-7,5$ mg pro Tag) mit einer Erhöhung der Flüssigkeits- und Salzzufuhr (Vorsicht bei bestehender Herzinsuffizienz) behandelt werden. Hierbei sind Erkrankungen wie beispielsweise die benigne Prostatahyperplasie zu berücksichtigen.

1.6.9 Osteoporose

Seit einiger Zeit wird die Osteoporose als Begleiterkrankung mit der Diagnose Parkinson diskutiert [58]. Bei Parkinson-Patienten sollte eine Knochendichtemessung daher regelmäßig durchgeführt werden. Die Therapie entspricht den normalen Osteoporose-Leitlinien [59].

1.6.10 Blasenfunktionsstörungen

Über die Hälfte aller Patienten leidet unter Blasenfunktionsstörungen in Form einer Reizblase durch eine gestörte Detrusoraktivität. Symptomatisch äußert sich diese Störung durch einen erhöhten Harndrang, einer erhöhten Miktionsfrequenz sowie Nykturie. Behandelt werden kann diese Dranginkontinenz ohne Restharnbildung mit Anticholinergika, die, wie bereits mehrfach erwähnt, auch einen positiven Einfluss auf den Tremor haben können, andererseits aber für geriatrische Patienten ungeeignet sind. Pharmakotherapeutisch ist daher Trospiumchlorid ($2-3 \times 10-20$ mg, oder 1×60 mg retardiert) gut geeignet, das aufgrund seiner chemischen Struktur keine zentralen UAWen verursachen kann (Abbildung 11).

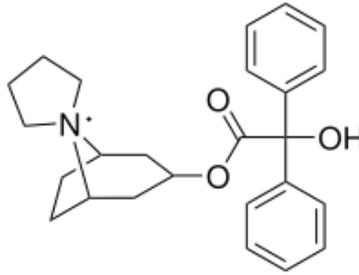


Abbildung 11. Die chemische Struktur von Trospium

Mittel der zweiten Wahl wären Darifenacin (1-2 x 7,5 mg pro Tag) und Solifenacin (1-2 x 5mg pro Tag). Einige Patienten nehmen Medikamente zur Harnansäuerung (z.B. Methionin) ein, um Infektionen der Blase vorzubeugen. Methionin ist ebenfalls eine Aminosäure und kann, genau wie Proteine aus der Nahrung, zu einer Wirkungsabschwächung von Levodopa führen. Methionin sollte deshalb möglichst nicht verwendet werden. Alternativ gibt es Studien zur Wirksamkeit von Preiselbeersaft als Infektions- und Steinprophylaxe [60].

1.6.11 Schlafstörungen

Schlafstörungen werden bei Parkinson-Patienten oft durch den nächtlichen Mangel an Dopamin ausgelöst und sind somit Folge der Erkrankung selbst und auch eine Folge des im Therapieverlauf verminderten Ansprechens auf die dopaminerge Therapie. Durch die nächtlichen Akinesen und den wiederkehrenden Ruhetremor – besonders in der zweiten Nachthälfte – und den damit verbundenen erschwerten Lageungswechsel kommt es häufig zusätzlich zu Rücken- und Muskelschmerzen. Oft kommt noch starker Nachtschweiß hinzu. Daher können Schlafstörungen, die auf derartigen Problemen beruhen, mit langwirksamem Levodopa (Madopar® Depot) oder mit Dopaminagonisten, die wegen ihrer speziellen Galenik langwirksam sind (Ropinirol (Requip® Modutab), Pramipexol (Sifrol® Retard) oder Rotigotin (Neupro® TTS)), behandelt werden. Dopamimetika führen auch zur Zunahme von intensiven Traumphasen über Halluzinationen bis zu einer Psychose. Höhere Dosierungen von Dopaminagonisten können zu vermehrten Wachphasen und damit zu reduzierter Schlafdauer führen, sodass versucht werden kann, die abendliche Dosis zu verringern (Kap. 1.6.6). Ist die dopaminerge Therapie reguliert worden und die Schlafstörungen haben sich nicht gebessert, kann ein Versuch mit Mirtazapin oder Clona-

zepam gestartet werden. Die bereits erwähnten Blasenentleerungsstörungen (s. Kap. 1.6.10) können eine Schlafstörung zusätzlich negativ beeinflussen.

1.6.12 Dystonien

Im fortgeschrittenen Stadium kann es zu übermäßigem Muskeltonus vor allem im Bereich des Nackens, des Rückens und der Armmuskulatur kommen. Gegen die Schmerzen können Analgetika eingesetzt werden. Des Weiteren sind Botulinumtoxin-Injektionen in die betreffenden Muskelpartien effizient oder die orale Einnahme von Baclofen (40 mg/d).

1.7 Adhärenz

In einer Studie im Jahr 2004 wurde gezeigt, dass nur 10% der Parkinson-Patienten die Medikamente nach verordnetem Regime einnehmen. Insbesondere die Einhaltung der häufigen Einnahmezeiten bereitet große Schwierigkeiten [61]. Eine unzureichende Tabletteneinnahme führt zu einer Abschwächung der Wirkung und darüber hinaus zu einer ungleichmäßigen Wirkstoffzufuhr im Gehirn. Mithilfe von Kombinations- und Retardpräparaten kann man die Anzahl der Tabletten reduzieren und ein übersichtliches Therapieschema entwickeln, welches dann auch vom Patienten zuverlässiger eingehalten werden kann. Wird die Einnahme der Medikation vergessen, so sollten externe Hilfen wie Uhren oder Pillenboxen mit Klingel- und/oder Vibrationssalarm Einsatz finden. Demente Patienten müssen ihre Tabletten gestellt bekommen. Neben der zeitgenauen Einnahme der Medikamente gehört auch eine vollständige Angabe aller eingenommenen Medikamente beziehungsweise Nahrungsergänzungsmittel sowie interaktionsfreudiger Nahrungs- und Genussmittel (z. B. Alkohol und Nikotin) in diesen Bereich. Eine vegetarische Ernährung verändert den Säuregehalt des Urins und damit die Ausscheidung von Medikamenten, deren Ausscheidung vom pH-Wert des Urins abhängig ist (z.B. Memantin).

2 Problemstellung

Aufgrund der fortschreitenden und individuell variierenden Krankheitssymptome birgt die komplexe Langzeitbehandlung der meist älteren und multimorbiden Patienten vor allem im ambulanten Bereich ein hohes Risiko arzneimittelbezogener Probleme. Der progrediente Verlauf der Erkrankung führt zur Zunahme der Begleiterkrankungen und somit auch zur steigenden Anzahl der eingenommenen Arzneimittel. Die hohe Anzahl an Arzneimitteln sorgt wiederum für ein erhöhtes Risiko arzneimittelbezogener Probleme. Studienergebnisse zu Häufigkeit, klinischer Bedeutsamkeit und Vermeidung oder Lösung von arzneimittelbezogener Problemen bei der ambulanten Behandlung von Parkinsonpatienten lagen jedoch im Vorfeld dieses Projektes nicht vor.

Aber auch die Therapie der Erkrankung zeigt im Verlauf Probleme wie Wirkungsfluktuationen oder Dyskinesien. Im Frühstadium ist das Gehirn in der Lage, Levodopa durch Aufnahme in dopaminerge Nervenzellen über mindestens 4-6 Stunden zu speichern, auch wenn das im Blut befindliche Levodopa nach jeweils etwa 2 Stunden wieder weitgehend ausgeschieden wurde. Wenn diese Speicherfähigkeit der Neuronen durch den fortschreitenden Untergang dopaminerger Nervenzellen verloren geht, kehren 2-3 Stunden oder früher nach Einnahme von Levodopa die Symptome wieder.

In Summe machen vor allem drei Faktoren Parkinson-Patienten zu einer besonderen Zielgruppe für die pharmazeutische Betreuung: das meist hohe Alter der Patienten, das komplexe Krankheitsbild und die Polymedikation. Zudem muss die medikamentöse Therapie immer wieder an den Krankheitsverlauf angepasst werden.

3 Zielsetzung

Durch die Kommunikation im interdisziplinären Team zwischen Verordner und Apotheker sowie durch eine Kommunikation der Heilberufler mit dem Patienten soll mit diesem Projekt ein Beitrag zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit geleistet werden. Laut diverser bereits durchgeführter Studien und einem systematischem Review besteht der Konsens, dass pharmazeutische Betreuung in der Apotheke einen Nutzen in der Arzneimitteltherapiesicherheit zeigt und als sinnvoll, nützlich und effizient angesehen wird [62]. Der Begriff der pharmazeutischen Betreuung hat sich in den letzten Jahren weiterentwickelt, und Begriffe wie Medikationsanalyse und -management sind mittlerweile durch die Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA) definiert worden [63]. Dieses Projekt hat das Ziel zu untersuchen, ob und in welchem Maße ein Medikationsmanagement bei Parkinson-Patienten die Lebensqualität der Patienten verbessern kann.

Als primärer Endpunkt der Untersuchung wurde die Verbesserung der Lebensqualität gemessen und anhand der UPDRS und der MDS-UPDRS (Kap. 5.3.1) definiert.

Als weitere, sekundäre Zielgrößen werden im Projekt erfasst:

- Anzahl nicht leitlinienkonformer Verordnungen (Kap. 5.1.7)
- Anzahl inadäquater Arzneimittel (Kap. 5.2.6)
- Anzahl arzneimittelbezogener Probleme (Kap. 5.3.4)

4 Methodik

4.1 Rekrutierung und Studiendesign

Es handelt es sich um eine *Open-Label*-Interventionsstudie, die in der gesamten Bundesrepublik Deutschland durchgeführt wurde. Die Patienten wurden in Zusammenarbeit mit der Deutschen Parkinson Vereinigung e. V. (dPV) zwischen Juli 2011 und Dezember 2012 rekrutiert. Die Patienten erhielten ein Anschreiben mit ausführlichen Informationen über die Studie, eine schriftliche Einverständniserklärung und einen Medikationsplan, den sie mit ihren Daten einschließlich einer unterschriebenen Einverständniserklärung an den Studienkoordinator mithilfe des beigelegten Freiumschlags zurücksenden mussten (Anlage 1, Anlage 2, Anlage 3). Insgesamt wurden 596 Parkinson-Patienten angeschrieben, von denen 140 Patienten vollständig ausgefüllte Unterlagen zurückgesendet haben. Von diesen 140 Patienten konnten 90 in die Studie eingeschlossen werden, weil sie die Einschlusskriterien erfüllten, 32 waren bereits während der Rekrutierungs- oder Studienphase verstorben oder erfüllten die Einschlusskriterien nicht mehr und 18 lehnten die Studienteilnahme ab. Die Einschlusskriterien lauteten:

- Diagnose einer IPS nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) [18],
- die Einnahme eines oder mehrerer Antiparkinson-Medikaments(-e)
- ein Mindestalter von 18 Jahren.

Die Teile I und II der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) und alle Teile der *Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UDRS) wurden vor und nach der Interventionsphase von einem Heilberufler (Arzt, Ergo-/Physiotherapeut, Pflegepersonal) erhoben [23,21]. Eine Kontrollgruppe wäre zwar wünschenswert gewesen, jedoch ist es aus berufsethischen Gründen schwer vertretbar, den Studienteilnehmern eine pharmazeutische Betreuung, vor allem bei schwerwiegenden arzneimittelbezogenen Problemen, vorzuenthalten. Auch eine spätere Intervention, z. B. ein nachträgliches Medikationsmanagement nach Abschluss der Studienphase III wäre in einigen wenn auch wenigen Fällen höchst unethisch gewesen, da aufgrund der Schwere einiger arzneimittelbezogenen Probleme sofortiges Handeln nötig war. Um gleiche Voraussetzungen für jeden Studienteilnehmer zu schaffen, war es wichtig, die Interventionen zu standardisieren. Daher erhielten alle Patienten ein zuvor nach festen Kriterien durchgeführtes erwei-

tertes Medikationsmanagement (Kap.4.4). Eine Genehmigung der Studie durch die Ethik-Kommission musste nicht angefordert werden, da die Medikationsanalyse und das Medikationsmanagement gesetzlich verpflichtende Dienstleistungen des Apothekers sind, die, wie die Beratung bei der Abgabe eines Arzneimittels, darauf abzielen, die Arzneimitteltherapiesicherheit und die Arzneimittelleffektivität zu erhöhen (§ 20, ApBetrO, Fassung vom 06. März 2015). Um das Ergebnis zu bewerten, wurden die UPDRS und der MDS-UPDRS im Verlauf interindividuell und mit Daten in der Literatur verglichen (Kap. 6.5).

Die Studie gliederte sich für jeden Teilnehmer in drei Phasen: Von Januar 2011 bis Juni 2011 fand die Rekrutierung der Patienten (Phase I) und von Juli 2011 bis November 2012 die Aufnahme des Status quo (Phase II, t₀) statt. Unmittelbar danach begann für jeden Patienten die Interventionsphase und nach einem *Follow-up* von 4 Monaten wurde durch erneute Kontaktaufnahme der Patienten die Effektivität der Interventionen mithilfe der UPDRS (t₁) und der MDS-UPDRS (t₁) überprüft (Phase III). Da für jeden Teilnehmer die Interventionsphase zu unterschiedlichen Zeitpunkten anfang, wurde die Phase III erst im Dezember 2012 abgeschlossen. Dieses Vorgehen gewährleistete gleiche Voraussetzungen für alle Teilnehmer. Während der Studie wurden die Patienten von ihren Ärzten weiter behandelt und blieben in ihrer gewohnten Umgebung. Der Kontakt zu den einzelnen Patienten, deren Angehörigen oder behandelnden Heilberuflern (Arzt, Ergo-/Physiotherapeut, Pflegepersonal) fand per Telefon, Post, Fax oder Mail statt. Die Patienten mussten für diese Dienstleistungen keinerlei Gegenleistungen, z. B. finanzieller Art, erbringen und die Daten wurden nach den allgemeinen Vorschriften des Datenschutzgesetzes gesammelt [64,65].

4.2 Fallzahlplanung

Vor der Durchführung der Studie wurde durch eine Fallzahlplanung die benötigte Stichprobengröße ermittelt. Bei der Ermittlung der Fallzahl wurde berücksichtigt, dass es sich um den Vergleich von zwei Messwiederholungen handelt. Die Veränderung der mittleren UPDRS und der MDS-UPDRS sollte signifikant nachweisbar sein. Es wurde eine mittlere Effektstärke von $d = 0,3$ angenommen. Für die Berechnung der Effektstärke wurden die Veränderungen und die Standardabweichungen der UPDRS einer Studie herangezogen (3.01 ± 8.26 , 1.97 ± 7.49 , 4.17 ± 8.83), mit der auch die Ver-

änderung der UPDRS nach der Intervention verglichen wird [110]. Somit war eine Fallzahl von 90 Teilnehmern notwendig:

- zwei abhängige Stichproben
- zweiseitiger Test
- $\alpha = 0,05$
- Power: 0,8
- Effektstärke $d = 0,3$

Die Berechnung wurde mithilfe des Statistikprogramms G*Power 3.1.9.2 (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) durchgeführt [66].

4.3 Definitionen: Medikationsanalyse und Medikationsmanagement

Laut dem Grundsatzpapier zur Medikationsanalyse und zum Medikationsmanagement der ABDA vom 24. Juni 2014 ist eine Medikationsanalyse „eine strukturierte Analyse der aktuellen Gesamtmedikation eines Patienten. Sie umfasst die vier Hauptschritte Identifikation von Datenquellen und Zusammentragen der Informationen, Evaluation und Dokumentation von manifesten und potentiellen arzneimittelbezogenen Problemen, Erarbeitung möglicher Lösungen sowie Vereinbarung von Maßnahmen gemeinsam mit dem Patienten und gegebenenfalls mit dem/den behandelnden Arzt/Ärzten. Ziele sind die Erhöhung der Effektivität der Arzneimitteltherapie und die Minimierung von Arzneimittelrisiken“ [63]. Diese Medikationsanalyse ist Grundlage des Medikationsmanagements (MTM), an die sich dann eine kontinuierliche Betreuung in Form eines Medikationsmanagements anschließt. Per Definition baut ein Medikationsmanagement „auf einer Medikationsanalyse auf, an die sich eine kontinuierliche Betreuung des Patienten durch ein multidisziplinäres Team anschließt. Mit der kontinuierlichen Betreuung werden vereinbarte Maßnahmen zu detektierten arzneimittelbezogenen Problemen und deren Ergebnis nachverfolgt sowie gegebenenfalls angepasst. Neu auftretende, manifeste und potentielle arzneimittelbezogene Probleme werden erkannt, gelöst oder vermieden. Ziele sind die fortlaufende und nachhaltige Erhöhung der Effektivität der Arzneimitteltherapie sowie die fortlaufende und nachhaltige Minimierung von Arzneimittelrisiken.“ (ABDA-Grundsatzpapier zur Medikationsanalyse und zum Medikationsmanagement, 24. Juni 2014) [63].

Des Weiteren werden in diesem Grundsatzpapier die unterschiedlichen Arten des MTM (einfaches, erweitertes und klinisches MTM) definiert. Ein einfaches MTM wird lediglich anhand der Medikationsdaten erstellt (Kategorie 1), die z. B. in der Apothekensoftware gespeichert sind. Ein erweitertes MTM bezieht neben den Medikationsdaten auch die Informationen aus einem Patientengespräch (Kategorie 2a) oder auch klinische Daten (Kategorie 2b) mit ein. So können dann weitere Informationen, wie Anwendungsprobleme, Hinweise auf UAWen oder die Zufriedenheit mit der Arzneimitteltherapie, erörtert werden. Die nächste Stufe ist ein klinisches MTM (Kategorie 3), welches sowohl die Medikationsdaten als auch Patientengespräche und klinische Daten, wie Arztbriefe oder Laborparameter, mit einbezieht (Abbildung 12). In dieser Studie wurde ein erweitertes MTM (Kategorie 2a) angewendet, da zum einen nicht alle Patienten eine Kontaktaufnahme mit den Ärzten erlaubten, und zum anderen, damit möglichst praxisbezogene Situationen geschaffen wurden, da auch im Offizin-Alltag häufig nur Daten vorliegen, die ein erweitertes MTM erlauben. So kann eine Implementierung in den Offizin-Alltag ermöglicht werden.

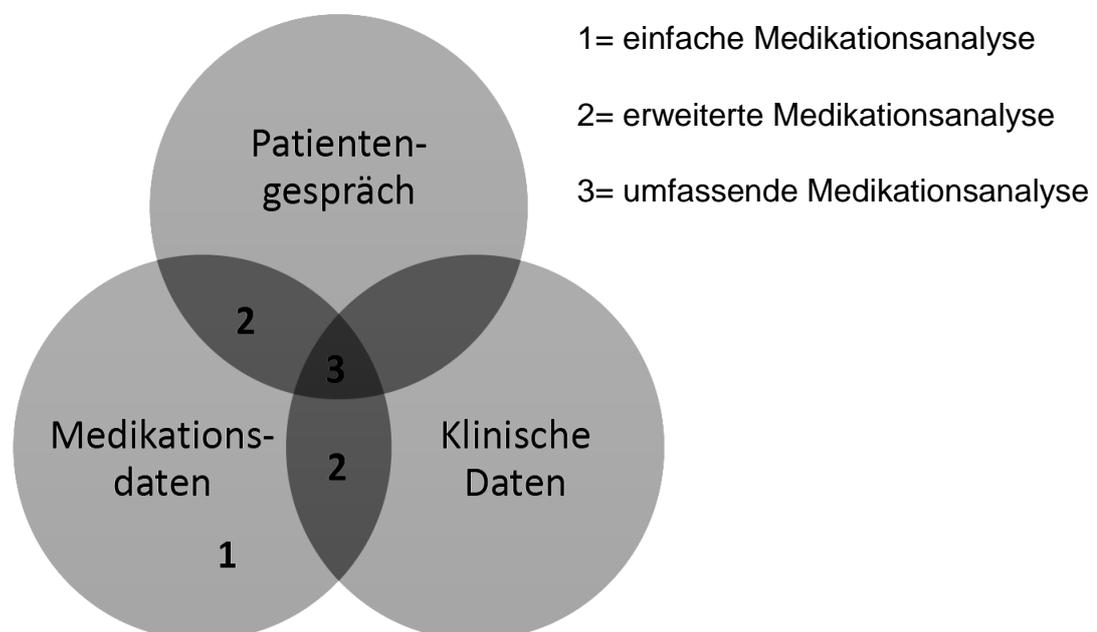


Abbildung 12. Die verschiedenen Typen der Medikationsanalyse und ihre gemeinsamen Schnittstellen [63]

4.4 Datenerfassung und Standardisierung des MTM

Die patientenbezogenen Daten (Name, Kontaktdaten, Alter, behandelnde Ärzte, Pflegestufe, Allergien, Nahrungsmittelunverträglichkeiten oder Unverträglichkeiten der Arzneimittel, stationäre Aufenthalte, Wohnsituation, Datum der Diagnose) wurden anonym in einer selbst erstellten Access-Datenbank (Microsoft®; Redmond, USA) gesammelt (Anlage 4). Alle Medikamente und deren Dosierung wurden in einem Medikationsplan (Anlage 5) hinterlegt und mithilfe des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystem (ATC-Code) [67] codiert. Jeder Wirkstoff, auch wenn er in unterschiedlichen galenischen Zubereitungen eingenommen wurde, wurde demselben ATC-Code zugeordnet und wurde somit als ein Medikament gezählt. Diese Vorgehensweise soll an einem Beispiel erläutert werden: Ein Patient nimmt Levodopa/Benserazid (Madopar® LT) morgens nach dem Aufstehen eine Tablette. Im Laufe des Tages nimmt er Madopar® T alle vier Stunden eine Tablette und zur Nacht die Retardform. In diesem Fall wurden alle drei verschiedenen galenischen Zubereitungen als ein Medikament gezählt.

Die Indikationen inklusive aller bekannten Nebendiagnosen wurden nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10 Code) eingeordnet und der Schweregrad der Erkrankung durch die Hoehn-Yahr-Skala (H-Y-Skala) eingeteilt [1,19].

Die UPDRS und MDS-UPDRS wurden von medizinischem Fachpersonal (Ärzte, Physio- oder Ergotherapeuten, Pflegepersonal) aufgenommen, an den Studienkoordinator weitergeleitet und ebenfalls in der Datenbank dokumentiert.

Ein selbst erstellter Therapie-Algorithmus (Abbildung 13) in Anlehnung an die Leitlinie der DGN half bei der Bewertung der Pharmakotherapie.

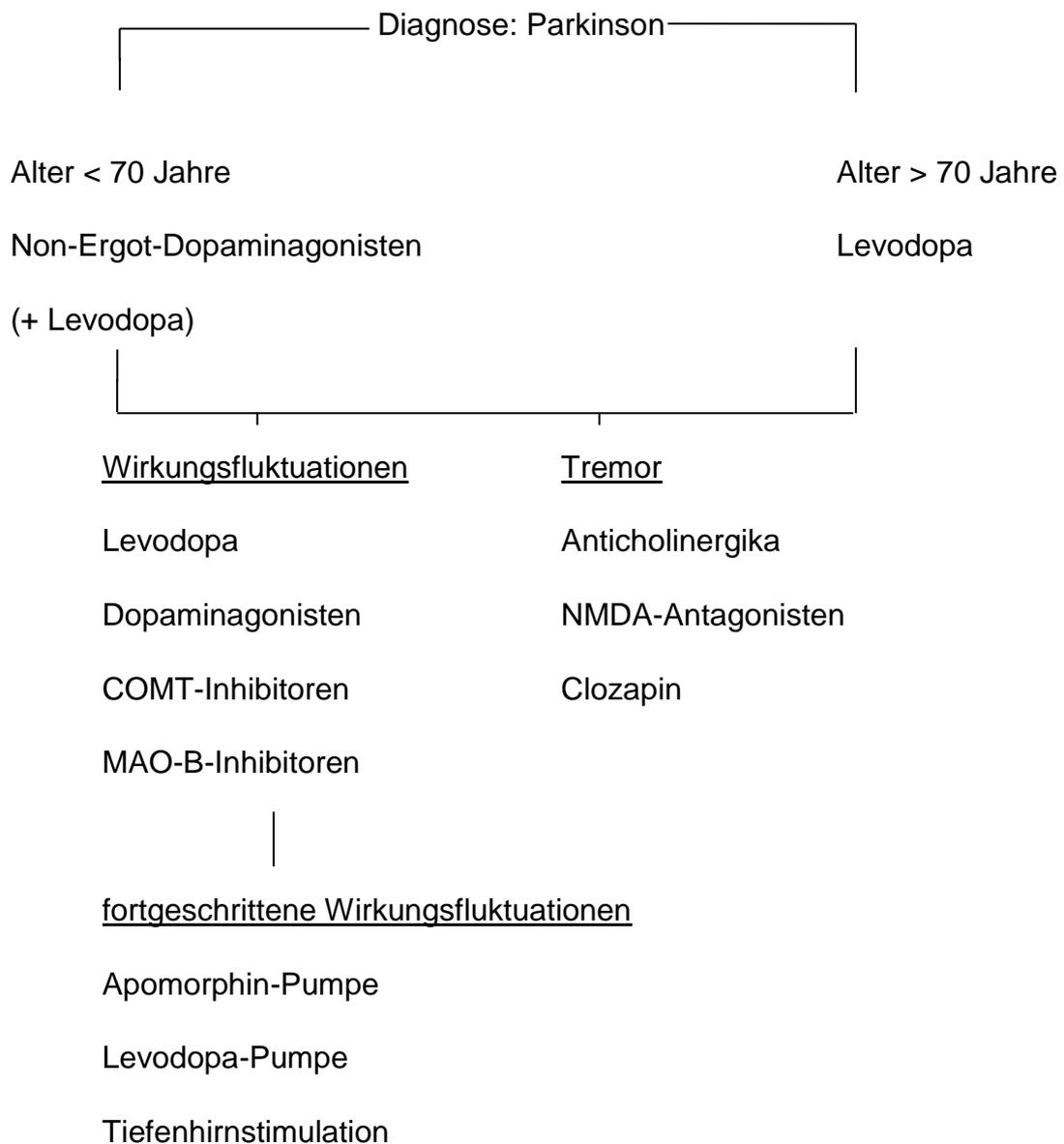


Abbildung 13. Der in der Studie verwendete Therapiealgorithmus nach Leitlinie der DGN [18]

4.4.1 Leitliniengerechte Therapie

In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Therapie des Morbus Parkinson unterscheidet man zwei Patientengruppen: Patienten über und unter 70 Jahren [18]. Bei Patienten unter 70 Jahren ist die Monotherapie mit einem Non-Ergot-Dopaminagonisten die Therapie der ersten Wahl. Hier stehen beispielsweise die oralen Dopaminagonisten Pramipexol und Ropinirol sowie Rotigotin in transdermaler Pflasterapplikation (Neupro[®]) zur Verfügung. Seit 2007 ist weiterhin der orale Non-Ergot-Dopaminagonist Piribedil (Clarium[®]) in Deutschland zugelassen. Während

das transdermale Pflaster einmal täglich appliziert werden kann, ist aufgrund der Halbwertszeiten von Pramipexol, Ropinirol (Standard) und Piribedil eine dreimal tägliche Gabe erforderlich (Tabelle 1), lediglich die retardierte Freisetzungsfom von Ropinirol ermöglicht eine einmal tägliche Gabe.

Im Falle einer nicht zufriedenstellenden Wirksamkeit oder nicht tolerierbarer UAWen der Non-Ergot-Derivate können Ergot-Dopaminagonisten oder eine andere Monotherapie eingesetzt werden. Allerdings ist zu erwähnen, dass die meisten UAWen, die unter Non-Ergot-Derivaten auftreten, auch unter Ergot-Derivaten auftreten können, ergänzt um das Fibrosiserisiko. Wirksamkeit und Verträglichkeit können interindividuell stark variieren. Praktische Gesichtspunkte, wie eine kurze Zeit der Aufdosierung bis zur wirksamen Tagesdosis, die Möglichkeit zur einmal täglichen Gabe bei jungen berufstätigen Patienten oder die Wahl eines Agonisten mit kürzerer Halbwertszeit mit dem Ziel der besseren Steuerbarkeit bei älteren Patienten können für die Auswahl bedeutend sein.

Wird ein besonders rascher Therapieeffekt benötigt (z. B. bei Gefahr des Arbeitsplatzverlustes), kann die Behandlung im Einzelfall auch mit Levodopa begonnen werden. Nach maximal 4-6 Wochen wird zusätzlich ein Dopaminagonist gegeben und Levodopa auf die minimal benötigte Dosierung reduziert. Bei gering ausgeprägten Symptomen kann der Beginn einer Therapie mit Levodopa häufig durch Monotherapie mit einem MAO-B-Hemmer oder die Monotherapie mit Amantadin hinausgezögert werden.

Eine Monotherapie mit Dopaminagonisten kann bei einigen Patienten über Jahre zufriedenstellend sein. Bei unzureichender Wirkung oder Unverträglichkeit, bevor eine ausreichende Dosis erreicht wurde, wird eine Kombinationstherapie mit Levodopa eingeleitet. Ziel ist die ausreichende, durchgehend wirksame symptomatische Behandlung bei geringer Levodopa-Dosis (so viel wie nötig, so wenig wie möglich). Ob und in welchem Umfang zu dieser dopaminergen Basis-Kombinationstherapie im Stadium einer stabilen Therapieantwort ohne Fluktuationen weitere Medikamente zur Behandlung der motorischen Parkinson-Symptomatik hinzugefügt werden sollen, muss im Einzelfall entschieden werden.

Die Therapie bei Patienten über 70 Jahre oder multimorbiden Patienten jeder Altersgruppe wird zunächst mit Levodopa eingeleitet, wobei die erforderliche Dosis am Anfang der Erkrankung meist zwischen 300 und 600 mg pro Tag liegt, in seltenen Fäl-

len aber auch darüber. Bei leichten Symptomen kann der Beginn einer Therapie mit Levodopa manchmal durch eine Monotherapie mit einem MAO-B-Hemmer oder der Monotherapie mit Amantadin hinausgezögert werden. Besonders bei multimorbiden Patienten ist das nicht unerhebliche Nebenwirkungspotenzial von Amantadin und Selegilin zu beachten. Bei älteren und multimorbiden Patienten sollte eine Monotherapie mit Levodopa fortgesetzt werden, solange keine Wirkungsfluktuationen oder andere Therapiekomplicationen auftreten. Anticholinergika sind bei älteren und kognitiv eingeschränkten Patienten obsolet.

Die Empfehlungen der Therapieleitlinien für Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien hängen von der bereits vorbestehenden Parkinson-Medikation, dem individuellen Beschwerdebild des Patienten, der Komorbidität sowie der Komedikation ab. Die häufigste und im Verlauf am frühesten auftretende Form der Wirkungsschwankungen ist ein Nachlassen der Medikamentenwirkung ca. 4-6 Stunden nach Einnahme (*Wearing-off-/End-of-Dose-Effekt*). Dieses Phänomen manifestiert sich am häufigsten als frühmorgendliche Akinese vor der ersten Medikamenteneinnahme oder als nachmittägliche beziehungsweise nächtliche Akinese durch das Nachlassen der dopaminergen Wirkung. In einem solchen Fall ist eine zusätzliche Gabe eines Dopaminagonisten (bei Levodopa-Monotherapie) oder eine Erhöhung der Dopaminagonisten-Dosis (ggf. bei gleichzeitiger Reduktion der Levodopa-Dosis) sinnvoll. Des Weiteren hat man die Möglichkeit, die Anzahl der Levodopa-Tagesdosen zu erhöhen und gleichzeitig die Einzeldosen zu reduzieren oder zusätzlich einen COMT-Inhibitor beziehungsweise MAO-B-Hemmer zu geben [68]. Weitere Optionen sind die Umstellung auf Levodopa-Retardpräparate, lösliches Levodopa, gerade bei frühmorgendlicher oder nachmittäglicher Akinese sowie eine konsequente Medikamenteneinnahme 30-60 Minuten vor dem Essen zur Verbesserung der Resorption.

Im weiteren Krankheitsverlauf können andere Formen der Fluktuation der Beweglichkeit auftreten: Unter sogenannten *On-/Off-Fluktuationen* versteht man einen sehr raschen Wirkungsverlust mit oder ohne zeitlichen Bezug zur Medikamenteneinnahme. Die Beweglichkeit kann ähnlich schnell wieder eintreten. In einem solchen Fall kann man zu den bereits genannten Maßnahmen z. B. Apomorphin subkutan injizieren [69]. Beim *Freezing* handelt es sich um eine plötzliche Blockade des Gehens, häufig beim Passieren von Engstellen, oder Unfähigkeit der Ganginitiierung. Hierbei werden dieselben Behandlungsstrategien wie bei *Wearing-off-/End-of-Dose-Akinesien* ange-

wendet sowie physikalische Therapien mit Gangschulung oder Nutzung externer Stimuli (musikalische Taktgeber, Antifreezing-Stock). Beim seltenen *On-Freezing* ist es wichtig, keine weitere Steigerung der dopaminergen Stimulation vorzunehmen, sondern eine Reduktion zu veranlassen. Bei *On-Freezing* kann eine Dosisreduktion der dopaminergen Therapie teils eine Verbesserung erzielen, wobei manche Patienten es sogar vorziehen, längere Zeit im „On“ zu verbringen, damit aber gleichzeitig vermehrt dyskinetisch zu sein. Im Gegensatz sollte bei „Off“-Dystonien die dopaminerge Stimulation gesteigert werden. Bei biphasischen Dyskinesien sollte die dopaminerge Stimulation relativ hoch und vor allem gleichmäßig sein, was oft durch dann hinzutretende „On“-Dyskinesien begrenzt wird.

Der Ruhetremor lässt sich gut mit Anticholinergika behandeln, wenn auch hier vor allem bei geriatrischen Patienten UAWen wie kognitive Störungen der limitierende Faktor sein kann. In derartigen Fällen kann man NMDA-Antagonisten geben, jedoch ist auch hier Vorsicht geboten, da wegen möglicher QT-Zeit-Verlängerung lebensbedrohliche ventrikuläre Herzrhythmusstörungen möglich sind, sodass regelmäßige kardiologische Kontrollen erforderlich sind. Daher ist Budipin nur über eine kontrollierte Verschreibung verfügbar und wird deswegen als Reservemedikament angesehen. Falls Emotionen oder psychologische Belastung den Ruhetremor deutlich verstärken, kann eine zusätzliche Gabe von Beta-Blockern (Propranolol 3 × 20–80 mg) oder, soweit eine antidepressive Behandlung erforderlich ist, trizyklische Antidepressiva in Erwägung gezogen werden. Bei weiterer Therapieresistenz steht Clozapin (*Off-Label-Use*, zugelassen nur für die Behandlung der Parkinson-Psychose) zur Verfügung, wobei hier wegen der möglichen reversiblen Agranulozytose eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes notwendig ist.

4.4.2 Hoehn-Yahr-Skala

Die Hoehn-Yahr-Skala (H-Y-Skala) ist ein allgemein verwendetes System zur Beschreibung des Schweregrades der Parkinson-Erkrankung[19]. Sie wurde ursprünglich im Jahr 1967 in der Zeitschrift *Neurology* von Melvin Yahr und Margaret Hoehn mit den Stadien 1–5 veröffentlicht und mittlerweile um die Stadien 1,5 und 2,5 erweitert (Tabelle 2).

Stadium	Hoehn-Yahr-Skala	modifizierte Hoehn-Yahr-Skala
1	Einseitige Beteiligung in der Regel nur mit minimalen oder keinen funktionellen Behinderungen	Nur einseitige Beteiligung
1.5	-	Einseitige und axiale Beteiligung
2	Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung	
2.5	-	Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest*
3	Leichte bis mäßige bilaterale Erkrankung – es besteht eine leichte Haltungsinstabilität, der Patient ist aber körperlich noch unabhängig	
4	Starke Behinderung – der Patient kann noch ohne Hilfe laufen oder stehen	
5	Der Patient ist ohne fremde Hilfe auf den Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig	

Tabelle 2. Vergleich der Hoehn-Yahr-Skala und der modifizierten Hoehn-Yahr-Skala. *Zugtest: plötzliches Ziehen an beiden Schultern, Untersucher steht hinter dem Patienten

Tabelle 3 zeigt die mittleren Transitzeiten der Stadien, die in einer Studie im Jahr 2010 erfasst wurden [70]. Dadurch wird der progrediente Verlauf der Erkrankung verdeutlicht. Ein *Follow-up* von 4 Monaten ist somit ein Zeitraum, in dem kein Stadienwechsel erwartet wird. Der progrediente Verlauf der Erkrankung in diesem Zeitraum keinen bedeutenden negativen Einfluss auf die UPDRS und MDS-UPDRS. Somit kann die Veränderung der UPDRS und MDS-UPDRS allein den Interventionen zugeschrieben werden.

	H&Y 1-2 n=116	H&Y 2-2.5 n=359	H&Y 2,5-3 n=194	H&Y 3-4 n=185	H&Y 4-5 n=114
Männlich	57,5%	64,1%	58,1%	51,4%	43,0%
Alter bei Erst- diagnose (Jahre)	60,4 (±10,0)	64,9 (±9,8)	67,1 (±10,6)	66,5 (±11,1)	66,8 (±10,8)
Transitzeit (Monate)	20	62	25	24	26

Tabelle 3. Transitzeit in den H-Y-Stadien [70]

4.4.3 Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Die *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) wurde erstmals von Fahn et al. 1987 als standardisierter Test zur Erfassung der aktuellen Symptomatik eines Parkinson-Patienten entwickelt. Der Test dient dazu, sowohl den Schweregrad der Erkrankung zu erfassen als auch ein Ansprechen auf die aktuelle Behandlung zu validieren. Er findet in Studien und in der Praxis bei der Dokumentation des klinischen Verlaufs Anwendung [71]. In einer Stichprobe von 400 Patienten in frühen Stadien der Parkinson-Erkrankung wurde für die UPDRS Teil III eine gute Test-Retest-Reliabilität (Intrarater-Reliabilität, $r=0,90$) festgestellt [72]. Auch die Interrater-Reliabilität wird als gut bewertet [73].

Mithilfe der UPDRS lassen sich Krankheitsverlauf und Schweregrad von Patienten mit einem Parkinson-Syndrom umfassend und sinnvoll beurteilen. Die Einordnung der UPRDS erfolgt durch Befragung der Patienten. Sie gliedert sich in sechs Teile: Teil I erfasst die kognitiven Funktionen, das Verhalten und die Stimmung. Teil II die Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL), Teil III die Motorik und der Teil IV erfasst die Komplikationen der Therapie. Des Weiteren werden in Teil V noch das H-Y-Stadium erfasst und in Teil VI der *Schwab and England ADL scale* [74]. Der Teil II wird normalerweise jeweils getrennt in *On*- und *Off*-Perioden ermittelt. Diese Vorgehensweise war hier nicht möglich, da zum einen durch die Intraindividualität der Erkrankung ein Vorher-Nachher-Vergleich nicht möglich gewesen wäre und zum anderen der Vergleich mit der MDS-UPDRS, die keine getrennte Erhebung in *On*- und *Off*-Perioden vorsieht (Kap.4.4.4), durchführbar wurde. Um jedoch den Vorher-Nachher-Vergleich korrekt auswerten zu können, wurden die Teilnehmer gebeten, die UPDRS sowie die MDS-UPDRS entweder immer in der *On*-Phase oder immer in der *Off*-Phase zu ermitteln, wenn diese Fluktuationen auftraten. Für diese Studie wurden zur Verlaufsbeurteilung nur die Teile I-IV und das H-Y-Stadium nur zur Charakterisierung des Studienkollektives verwendet, da diese Vorgehensweise üblicherweise in Studien mit Parkinson-Patienten verwendet wird (Anlage 6).

4.4.4 Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Die *Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS) ist eine Weiterentwicklung der UPDRS [21]. Sie besteht aus vier Teilen: Teil I ermittelt die Erfahrungen des täglichen Lebens also nicht-motorische Aspekte im

Gegensatz zu Teil II der die motorischen Aspekte erhebt. Ähnlich wie bei der UPDRS werden im Teil III motorische Untersuchung vorgenommen und im Teil IV motorische Komplikationen mit der Therapie erfasst (Anlage 7). Teil I besteht aus zwei Komponenten: IA bezieht sich auf verschiedene Verhaltensauffälligkeiten, die durch den Untersucher mit den insgesamt zur Verfügung stehenden Informationen des Patienten und der Betreuungsperson evaluiert werden sollen. IB soll vom Patienten mit oder ohne Unterstützung der Betreuungsperson, jedoch unabhängig von dem Untersucher ausgefüllt werden. Dieser Teil kann allerdings von dem Untersucher überprüft werden, um eine klare und eindeutige Beantwortung der Fragen sicherzustellen. Auch bei eventuellen Unklarheiten kann der Untersucher helfen, diese zu erklären. Teil II ist wie Teil IB als Selbstbefragungsbogen konzipiert, doch auch Teil II kann von dem Untersucher auf Vollständigkeit und Fehlerfreiheit hin überprüft werden. Die offiziellen Versionen von Teil IA, Teil IB und Teil II des MDS-UPDRS sehen keine getrennten Bewertungen der *On-* oder *Off-*Phasen vor, wie es bei der UPDRS der Fall ist. Teil III enthält Instruktionen für den Untersucher, die dem Patienten vorgelesen oder direkt demonstriert werden. Dieser Teil wird durch den Untersucher ausgefüllt. Teil IV enthält Instruktionen für den Untersucher und ebenfalls Anleitungen, die dem Patienten vorgelesen werden müssen. Dieser Teil verbindet patientenbezogene Informationen mit den klinischen Beobachtungen und Einschätzungen des Untersuchers und wird daher auch durch diesen ausgefüllt.

4.4.5 PIE-Doc[®]-System

Ein arzneimittelbezogenes Problem (AbP) ist laut Definition des Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) „...*an event or circumstance involving drug therapy that actually or potentially interferes with desired health outcomes*“ [75]. Das bedeutet, dass es einen Zusammenhang zwischen der Therapie und der aufgetretenen AbPe geben muss. Um die AbPe zu kategorisieren, wurde das PI-Doc[®]-System (Problem-Interventions-Dokumentation) angewandt. Das PI-Doc[®]-System wurde im Jahr 2002 von Marion Schaefer entwickelt und bietet eine hierarchische Klassifikation der AbPe auf zwei Ebenen: sechs Hauptgruppen (Arzneimittelauswahl, Dosierung, Wechselwirkungen, UAWen, *Compliance* und sonstige Probleme wie unleserliche Rezepte) sowie die dazugehörigen Interventionsvorschläge [76]. AbPe können so standardisiert dokumentiert und ausgewertet werden. Der Vorteil dieser Kategorisierung im

Vergleich zu dem Klassifikationssystem des PCNE liegt darin, dass es Bestandteil der meisten Apothekenprogramme ist [77]. Ein Nachteil aller Klassifikationssysteme ist, dass sie nicht immer eine eindeutige Zuordnung der AbPe ermöglichen. Im Jahre 2007 wurde das Codierungssystem um die Ergebnisklassifizierung ergänzt und damit das Klassifizierungssystem zum PIE-Doc[®]-System (Problem-Intervention-Ergebnis-Dokumentation) erweitert. Dieses erweiterte und bisher nicht publizierte PIE-Doc[®]-System fand auch in dieser Studie Anwendung, sowohl für die Probleme und die daraus resultierenden Interventionen als auch deren Ergebnisse. Ganso et al. testeten das PIE-Doc[®]-System auf Interrater-Reliabilität [78]. Die Übereinstimmungen der Kappa(κ)-Statistik zeigten, dass die praktizierte Klassifikation von arzneimittelbezogenem Problem für die klinische Praxis zuverlässig ist.

4.4.6 Interaktionen

Die Interaktionen wurden mit dem Interaktionsmodul der ABDA-Datenbank detektiert, da die meisten pharmazeutischen Programme (hier: Prokas[®] von der Firma Awinta) mit dieser Datenbank arbeiten. Des Weiteren handelt es sich bei der ABDA-Datenbank um eine für den deutschen Arzneimittelmarkt entwickelte Interaktionsdatenbank. Die Interaktionsdatenbank der ABDA ist eine Faktendatenbank aus aufbereiteten Informationen unterschiedlichster Quellen. Sie hat das Ziel, so umfassend wie nötig und so konzentriert wie möglich zu sein, indem sie die Interaktionen bewertet. Mithilfe einer SQL-Abfrage werden die Interaktionen nach ihrem Schweregrad in sechs Gruppen eingeteilt (Tabelle 4).

Klassifikation	Definition
Schwerwiegende Folgen wahrscheinlich – kontraindiziert	Die Interaktionspartner dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden, weil schwerwiegende Folgen (zum Beispiel Agranulozytose, hypertensive Krise) dokumentiert sind.
Schwerwiegende Folgen möglich – vorsichtshalber kontraindiziert	Die Interaktionspartner dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden, weil schwerwiegende Folgen (zum Beispiel Torsades de pointes, Nephrotoxizität) erwartet werden.
Überwachung beziehungsweise Anpassung nötig	Maßnahmen (zum Beispiel Blutbildkontrolle, Dosisanpassung) sind in jedem Fall erforderlich.
In bestimmten Fällen Überwachung beziehungsweise Anpassung nötig	Maßnahmen (zum Beispiel Blutbildkontrolle, Dosisanpassung) sind erforderlich, wenn Risikofaktoren (zum Beispiel Niereninsuffizienz, Diabetes) vorliegen.
Vorsichtshalber überwachen	Die Überwachung bestimmter Parameter (zum Beispiel Blutglucose, Plasmaspiegel) wird empfohlen.
In der Regel keine Maßnahmen erforderlich	In der Regel sind keine Maßnahmen erforderlich; eine sorgfältige Therapieüberwachung kann ratsam sein.

Tabelle 4. Einteilung der Interaktionen in Schweregrade nach der ABDA-Datenbank

Für jede Interaktion wurde im Einzelfall geprüft, ob es sich um eine nicht interventionsbedürftige oder eine interventionsbedürftige Interaktion handelt, weil z. B. bereits Symptome der Interaktion auftreten. Gewollte Interaktionen, z. B. die gleichzeitige Einnahme verschiedener Antihypertonika und der damit gewünschte additive Effekt, bedarf keiner Intervention.

4.4.7 Potenziell inadäquate Medikation

Die potenziell inadäquaten Medikamente (PIM) für ältere Patienten wurden durch verschiedene Listen detektiert. Die Priscus-Liste (von lat. Priscus = altherwürdig) wurde durch ein sogenanntes Delphi-Verfahren entwickelt [79]. Grundlage waren vier

internationale Listen potenziell inadäquater Medikamente und eine zusätzliche Literaturrecherche. Von den 131 Arzneistoffen wurden nach Expertenbefragungen 83 Arzneistoffe aus 18 Arzneistoffklassen für Deutschland als PIM identifiziert. Die Priscus-Liste ist somit für die Identifizierung von PIMn ein geeignetes Instrument und schlägt sowohl therapeutische Alternativen als auch Maßnahmen vor, falls das Arzneimittel dennoch verordnet werden soll. Des Weiteren bieten die STOPP-Kriterien (*Screening Tool for Older Persons' inappropriate Prescriptions*, Anlage 8) die Möglichkeit, potenziell unangemessene Medikamente zu detektieren [80]. Im Gegensatz dazu zeigen die so genannten START-Kriterien (*Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*) (Anlage 9) eine Unterverschreibung auf, beziehungsweise welche Arzneimittel beim Vorliegen einer bestimmten Indikation leitliniengerecht verordnet werden sollen [81]. Die im Jahr 2007 und 2008 von Gallagher et al. und Barry et al. entwickelten START- und STOPP-Kriterien wurden ebenfalls neben der Priscus-Liste zur Standardisierung des MTM herangezogen.

4.4.8 Adhärenz

Laut Definition der World Health Organisation (WHO) bezeichnet die Adhärenz das Ausmaß, in dem das Verhalten einer Person, wie die Medikamenten-Einnahme, ein Diät-Regime und/oder eine Lebensstiländerung, mit den mit dem Therapeuten vereinbarten Empfehlungen übereinstimmt [82]. Diese wurde im MTM mithilfe der *Medication Adherence Rating Scale* (MARS) überprüft [83]. Dabei handelt es sich um auf Selbsteinschätzung beruhende Fragen, die mit „ja“ oder „nein“ zu beantworten sind:

1. Vergessen Sie manchmal Medikamente einzunehmen?
2. Sind Sie manchmal sorglos beim Einnehmen Ihrer Medikamente?
3. Wenn Sie sich schlechter fühlen, hören Sie auf diese zu nehmen?
4. Nehmen Sie bei Besserung manchmal keine Medikamente?
5. Nehmen Sie die Medikamente nur, wenn Sie sich schlecht fühlen?
6. Es ist unnatürlich für mich, von Medikamenten kontrolliert zu werden!
7. Ich fühle mich nicht besser, wenn ich die Medikamente einnehme!
8. Ich weiß nicht, dass es mir gut geht bei regelmäßiger Medikamenten-Einnahme!
9. Ich fühle mich schlecht, wenn ich die Medikamente einnehme!
10. Ich fühle mich müde/träge unter den Medikamenten!

Die MARS versucht das Problem der Beantwortung nach sozialer Erwünschtheit zu vermeiden, indem sie das Thema Adhärenz in einer nicht-beurteilenden Weise erfragt und die Patienten ermutigt, wahrheitsgemäß zu antworten. In der Medizin ist der Begriff der *Compliance* nach wie vor noch gebräuchlich. Dieser Begriff vermittelt allerdings, dass für den Erfolg einer Therapie ein kooperatives Verhalten des Patienten vorausgesetzt wird. Therapietreue im Sinne von *Compliance* bedeutet also, dass der Patient tut, was der Arzt von ihm verlangt. Damit ist *Compliance* ein vormundschaftliches Modell, welches durch die Autorität und alleinige Entscheidungshoheit des Arztes charakterisiert ist [84]. Der Aspekt einer gemeinsamen Entscheidungsfindung für den individuellen Fall kommt nur unzureichend zum Tragen. Ein solches Modell muss nicht in jedem Falle schlecht sein, vor allem in Notfallsituationen oder z. B. bei operativen Eingriffen stellt es häufig einen sinnvollen und zielführenden Ansatz dar. Demgegenüber steht bei dem Begriff Adhärenz die Kooperation von Arzt und Patient im Sinne einer gemeinsamen Entscheidungsfindung und Therapie-Zielvereinbarung im Vordergrund. Das bedeutet, dass die aktiv erfragte Patientenmeinung bei der Behandlungsplanung mit berücksichtigt wird. Die Fragen 1-6 und 9-10 ermitteln nonadhärentes Verhalten im Gegensatz zu den Fragen 7-8, die adhärentes Verhalten erfragen.

4.4.9 Angemessenheit der Medikation

Die Angemessenheit der Arzneimittel wurde mithilfe des *Medication Appropriateness Index* (MAI) überprüft [85]. Der MAI wurde entwickelt, um die Angemessenheit jeder Arzneimittel-Verschreibung zu beurteilen:

1. Besteht eine Indikation für das Medikament?
2. Ist das Medikament unter den Bedingungen effektiv?
3. Ist die Dosierung korrekt?
4. Ist die Anwendungsvorschrift korrekt?
5. Sind die Anwendungsvorschriften praktikabel?
6. Gibt es Interaktionen mit anderen Arzneistoffen?
7. Gibt es Kontraindikationen?
8. Gibt es unnötige Doppelverordnungen?
9. Ist die Dauer der Therapie adäquat?
10. Wurde die kostengünstige Alternative gewählt?

Für jedes Kriterium wird gewichtet, ob es „(marginal) angemessen“ (= 0 Punkte) oder „unangemessen“ (= 1/2/3 Punkte) ist. Hervorzuheben ist dabei, dass nicht jedes Kriterium gleich gewichtet wird. So fällt z. B. eine unangemessene Indikation (= 3 Punkte) negativer ins Gewicht als eine unangemessene Therapiedauer (= 1 Punkt).

4.4.10 Interventionen

Als Intervention (von lat. *intervenire* = dazwischen schreiten, sich einschalten) bezeichnet man in der Medizin jede aktive Form von Behandlung, wenn man sie von einem bloßen Zuwarten unterscheiden möchte. Dies umfasst therapeutische und präventive Maßnahmen gleichermaßen. Im engeren Sinne bedeutet Intervention ein akutes, dringliches Einschreiten gegen einen Krankheitsprozess. Die Intervention kann beispielsweise als chirurgische Intervention (Operation), als psychotherapeutische oder als medikamentöse Intervention (konservative Therapie) erfolgen. Die „*effectiveness*“ (englisch für Effektivität) beschreibt den Erfolg der Intervention. Die Interventionen wurden als *SOAP-Note* (*SOAP* = *subjective, objective, assessment, plan*) geschrieben. Dies ist eine Methode, mit der Heilberufler Notizen über einen Patienten in einem einheitlichen Schema verfassen können. Bei der Befragung der Patienten werden ihre subjektiven Beschwerden, also das, was sie am meisten im alltägliche Leben beeinträchtigt, aufgenommen. Zusammen mit den Diagnosen, der bestehenden Medikation, der UPDRS und der MDS-UPDRS, die durch Heilberufler aufgenommen wurden, entstand so ein objektives Bild des Patienten. Mithilfe dieser Informationen wurde dann eine Einschätzung vorgenommen, die z. B. eine Begründung für die Beschwerden liefern sollte, und der daraus resultierende Plan. Der Plan oder die Empfehlung bestand darin, z. B. ein Arzneimittel abzusetzen, auszutauschen durch ein anderes oder ein weiteres Arzneimittel neu zu verordnen. Diese Empfehlung wurde dann je nach Wunsch des Patienten nur mit ihm selbst oder mit dem Arzt diskutiert und das weitere Vorgehen besprochen. Nach dem *Follow-up* von 4 Monaten wurde der Patient erneut kontaktiert, um die subjektiven und objektiven Parameter auf Veränderung („*effectiveness*“) zu überprüfen. Um die Interventionen zu kategorisieren, wurde das PIE-Doc[®]-System verwendet (Kap. 4.4.5).

4.4.11 Datenauswertung und statistische Analysen

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der SPSS® Statistics 22.0 (IBM; Armonk, USA) sowie mit Excel (Microsoft®; Redmond, USA). In Abhängigkeit von der Verteilung (normalverteilt/ nicht-normalverteilt), dem Skalenniveau (metrisch/ordinal/nominal) und der Art der Stichproben (Anzahl der Stichproben; verbundene/unverbundene Stichproben) wurde die statistische Analyse durchgeführt. Innerhalb dieser Studie kamen folgende statistische Tests zum Einsatz:

- Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
- Mann-Whitney-U-Test
- Kruskal-Wallis-Test
- Spearmans Rangkorrelationskoeffizient
 - $0,0 \leq r_s \leq 0,2 \Rightarrow$ kein bis geringer Zusammenhang
 - $0,2 < r_s \leq 0,5 \Rightarrow$ schwacher bis mäßiger Zusammenhang
 - $0,5 < r_s \leq 0,8 \Rightarrow$ deutlicher Zusammenhang
 - $0,8 < r_s \leq 1,0 \Rightarrow$ hoher bis perfekter Zusammenhang

Ob eine Normalverteilung vorlag, wurde anhand der Schiefe des Histogramms oder an der Lage des Median im Box-Plot ermittelt. Des Weiteren wurden der Kolmogorov-Smirnov-Test und der Shapiro-Wilk-Test neben dem Q-Q-Plot für die Beurteilung herangezogen.

Für die Auswertung der nicht normalverteilten Daten wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, ein nicht-parametrischer Test, zur Hilfe genommen (z. B. Vergleich der UPDRS und MDS-UPDRS). Er prüft anhand zweier gepaarter Stichproben die Gleichheit der zentralen Tendenzen der zugrundeliegenden (verbundenen) Grundgesamtheiten. Im Anwendungsbereich ergänzt er den Vorzeichentest, da er nicht nur die Richtung (d. h. das Vorzeichen) der Differenzen, sondern auch die Höhe der Differenzen zwischen zwei gepaarten Stichproben berücksichtigt [86]. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test dient somit als Alternative zum Student-t-Test, der eine Normalverteilung der Daten annimmt.

Der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben ist ein nichtparametrischer Test zur Überprüfung, ob die zentrale Tendenz von zwei verschiedenen Stichproben unterschiedlich ist. Die abhängige Variable muss dabei nicht normalverteilt, aber mindestens ordinal skaliert sein. Beim Mann-Whitney-U-Test handelt es sich um ei-

nen Rangsummentest. Im einfachsten Fall können mit so einem Test die Unterschiede von zwei unterschiedlichen Stichproben untersucht werden, beispielsweise zwischen zwei Stichproben (z.B. Untersuchung der geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Anzahl der Indikationen oder Medikationen).

Der Kruskal-Wallis-Test ist ein nicht-parametrisches statistisches Verfahren und dient der Überprüfung, ob sich die zentrale Tendenz von mehr als zwei unabhängigen Stichproben unterscheidet (z.B. Anzahl der Medikationen in den unterschiedlichen Altersgruppen). Eine Normalverteilung wird nicht vorausgesetzt. Der Kruskal-Wallis-Test stellt eine Erweiterung des Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Gruppen dar.

Der Korrelationskoeffizient gibt die Stärke und die Richtung des Zusammenhangs an. Wenn die Daten nicht normalverteilt sind und/oder der Zusammenhang nicht linear ist, wird die Spearman-Korrelation verwendet. Diese errechnet sich nicht direkt aus den Messungen, sondern aus den Rängen der Daten. Dadurch kann sie auch nicht-lineare Zusammenhänge erkennen und ist nicht auf normalverteilte Daten beschränkt. Das Signifikanzniveau lag bei $\leq 0,05$ für alle Analysen.

Die im Folgenden gezeigten Box-Plots zeigen die Werte zwischen dem 25%- und dem 75%- Perzentil. Das 50%-Perzentil (= Median) wird durch den mittleren schwarzen Strich innerhalb der Box dargestellt. Die Querstriche ober- und unterhalb der Box geben die größten und kleinsten Werte an, jedoch nicht die Ausreißer oder Extremwerte. Als Ausreißer werden alle Werte gekennzeichnet, die um mehr als das 1,5-Fache der Länge der Box von dieser entfernt liegen. Sie werden mit einem Kreis und der Nummer des entsprechenden Datensatzes gekennzeichnet. Extremwerte sind jene, die um mehr als das Dreifache von dem 25%- oder dem 75%-Perzentil entfernt sind und werden ebenfalls mit der Nummer des Datensatzes sowie einem Sternchen gekennzeichnet.

5 Ergebnisse

5.1 Patienten-Charakteristika zum Zeitpunkt der Aufnahme

5.1.1 Alter und Geschlecht

Insgesamt wurden 90 Patienten in die Studie aufgenommen und alle Patienten beendeten die Studie. Das Alter lag im Median bei 73 Jahren (53–88 Jahre) und es nahmen etwas mehr männliche (56,7 %) als weibliche (43,3 %) Patienten an der Studie teil (Abbildung 14, Abbildung 15). Das mediane Alter der Geschlechter unterschied sich kaum (Tabelle 5). Der Zeitpunkt der Erstdiagnose lag 11 Jahre (1–24 Jahre) zurück, das heißt, die Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 61 Jahre (44–77 Jahre) alt. Somit ist diese Studiengruppe repräsentativ, da die Erkrankung meist zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr beginnt und seinen Gipfel bei ca. 60 Jahren erreicht. Auch typisch ist die noch nicht erklärbare Beobachtung, dass etwas mehr Männer als Frauen betroffen sind.

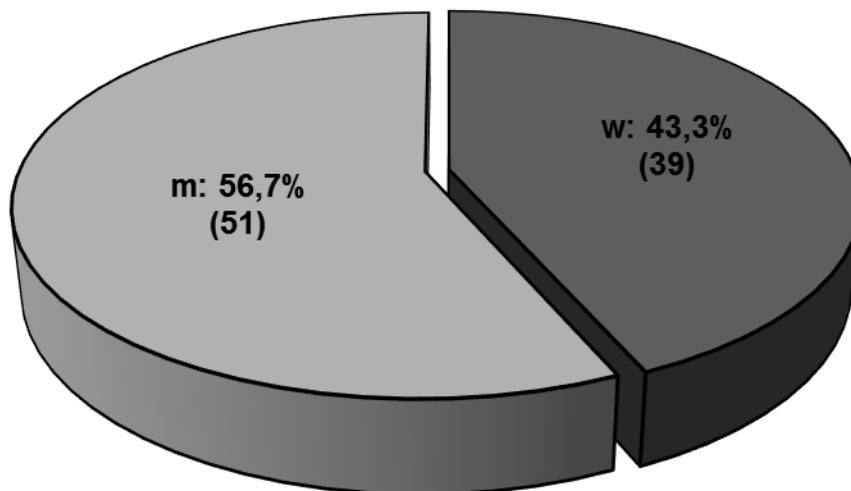


Abbildung 14. Die Geschlechterverteilung. Hier zeigt sich ein leichter Männerüberschuss: 57 % (51) männlich (m) versus 43 % (39) weiblich (w).

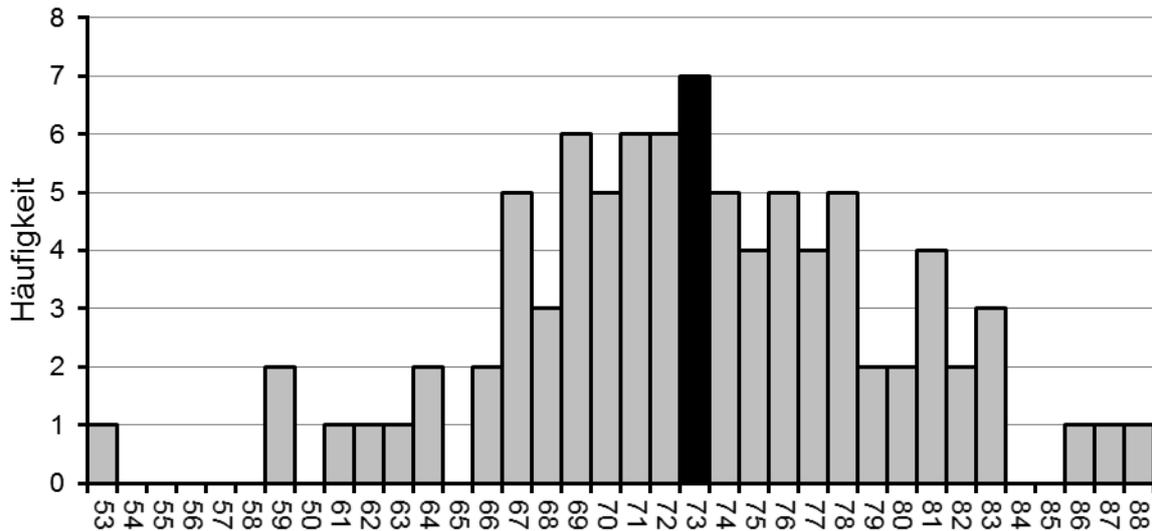


Abbildung 15. Die Häufigkeitsverteilung des Alters der Studienteilnehmer. Das mediane Alter liegt bei 73 Jahren.

Alter [Jahre]	gesamt (n = 90)	Median	73
		Min-Max	53–88
	weiblich (n = 39)	Median	73
		Min-Max	53–88
	männlich (n = 51)	Median	75
		Min-Max	60–89

Tabelle 5. Bei der Altersverteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht zeigt sich, dass die männlichen Teilnehmer im Median zwar etwas jünger sind, das Streuungsmaß jedoch nicht so breit ist.

5.1.2 Pflegestufen

In der Studiengruppe erhielten 24 Teilnehmer Leistungen einer Pflegestufe, die meisten davon Leistungen der Pflegestufe 1 und 2 (Abbildung 16). Der hauptsächliche Unterschied in den Pflegestufen besteht in der betreuten Zeit, die für die Grundpflege (Körperhygiene, Ernährung und Mobilität) aufgewendet wird. Unter der Berücksichtigung, dass ein Parkinson-Patient ab H-Y-Stadium 5 per Definition auf den Rollstuhl angewiesen ist, müsste sich bei allen fünf Patienten, die sich im H-Y-Stadium 5 befinden, die Pflegestufe 3 finden. Da dies nicht der Fall ist, zeigt sich exemplarisch, dass in Bezug auf die pflegerische Versorgung bei den Parkinson-Patienten ein Missstand vorliegt.

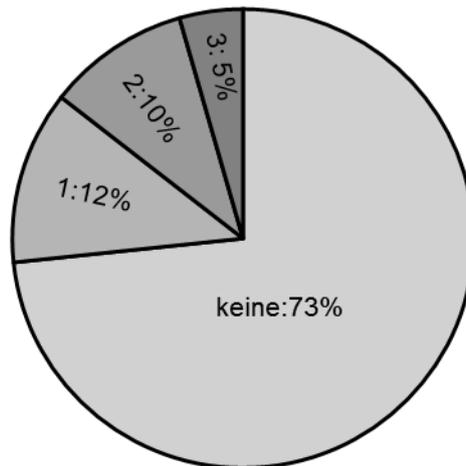


Abbildung 16. Die Verteilung der Pflegestufen zeigt, dass die meisten Studienteilnehmer keine pflegerische Versorgung erhielten.

5.1.3 Ärzte und Verteilung der Verordnungen

Von den 90 Teilnehmern hatten 24 keinen behandelnden Neurologen, das bedeutet, diese Patienten ließen sich ausschließlich vom Hausarzt betreuen. Ferner hatte jeder Teilnehmer einen Hausarzt angegeben. Da es sich beim Parkinson-Syndrom um eine vielschichtige neurologische Erkrankung handelt, gehört die Therapie in die Hände eines Neurologen. Gerade bei Patienten, die in ländlichen Gegenden wohnen, wurde auf Nachfrage angegeben, dass diese sich vom Hausarzt behandeln lassen, da sie aufgrund der Entfernung oder körperlicher Eingeschränktheit keine Möglichkeit haben, einen Neurologen aufzusuchen. Da die Gründe für das Fehlen einer Therapie durch einen Neurologen nicht erfasst wurden, handelt es sich dabei lediglich um einen subjektiven Eindruck. Vergleicht man nun die häufigsten neurologischen Indikationen und deren Verordner, fällt auf, dass ungefähr ein Viertel der neurologischen Erkrankungen von Allgemeinmedizineren und nicht von Neurologen therapiert wird (Abbildung 17). Hierbei muss man jedoch differenzieren zwischen Indikationen, die zwingend durch einen Neurologen behandelt werden sollten (z.B. Parkinson-Syndrome, Demenz) und Indikationen, die nicht zwingend durch einen Neurologen therapiert werden müssen (z.B. Schlafstörungen).

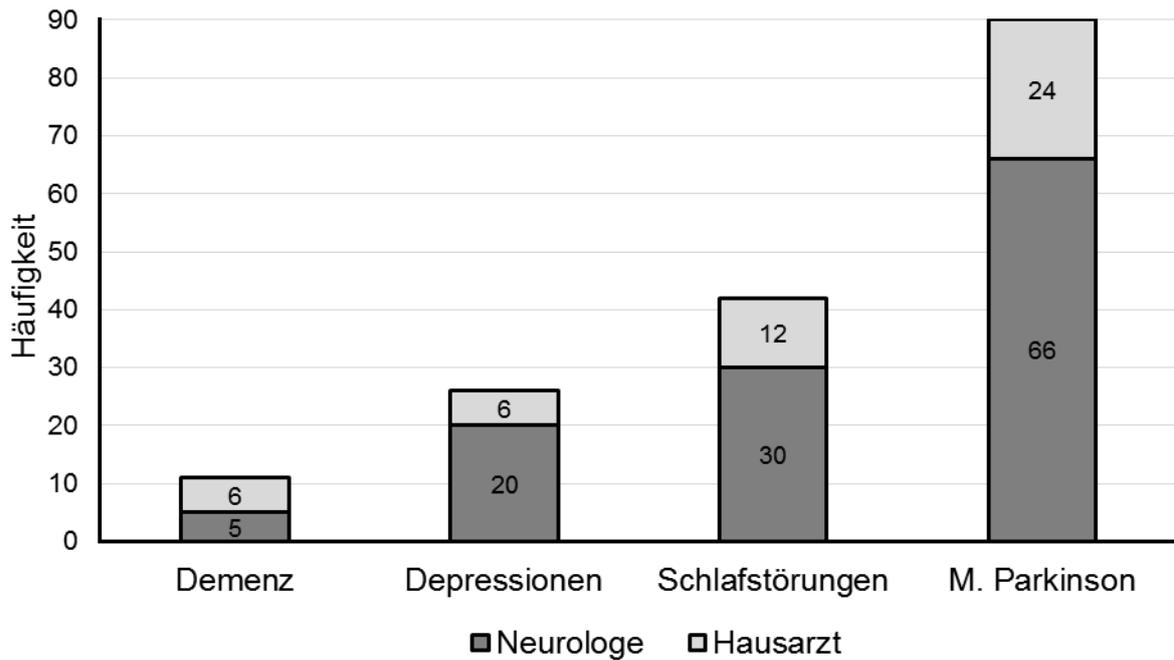


Abbildung 17. Die Verteilung der Verordner der häufigsten neurologische Indikationen. Hier entfällt jeweils ein Viertel – außer bei der Behandlung der Demenz – auf die Hausärzte.

5.1.4 Hoehn-Yahr-Stadien

Laut einer Studie aus dem Jahr 2010 beträgt die mediane Verweildauer in jedem H-Y-Stadium ungefähr 20-26 Monate [70]. Lediglich im H-Y-Stadium 2.5 beträgt die Verweildauer im Schnitt 62 Monate (Tabelle 6). Ein Grund dafür können Kompensationsmechanismen sein. Die Verweildauer in Stadium 1 und 1.5 wurde nicht erfasst. Das bedeutet, dass nach 20 Monaten die Hälfte aller Patienten, die zuvor in Stadium 2 waren, nun das Stadium 2.5 erreicht haben usw.

H-Y-Stadium	Verweildauer [Monate]	Gesamtdauer [Monate]
1, 1.5	-	-
2	20	20
2.5	62	82
3	25	107
4	24	131
5	26	157

Tabelle 6. Verweildauer der H-Y-Stadien nach Zhao et al. [70]

Somit wäre bei einem mittleren Transit von Stadium 1 zu 2, von 2 zu 2.5 und von 2 zu 3 eine Erkrankungsdauer von 107 Monaten zu erwarten. In dieser Studie lag das mittlere H-Y-Stadium bei 3 (Stadium 1–5), was bei einer Erkrankungsdauer von durchschnittlich 132 Monaten (= 11 Jahre) ein erwartetes Ergebnis ist, wenn man die Verweildauer in Stadium 1 mit ebenfalls ca. 2 Jahren annimmt (Abbildung 18).

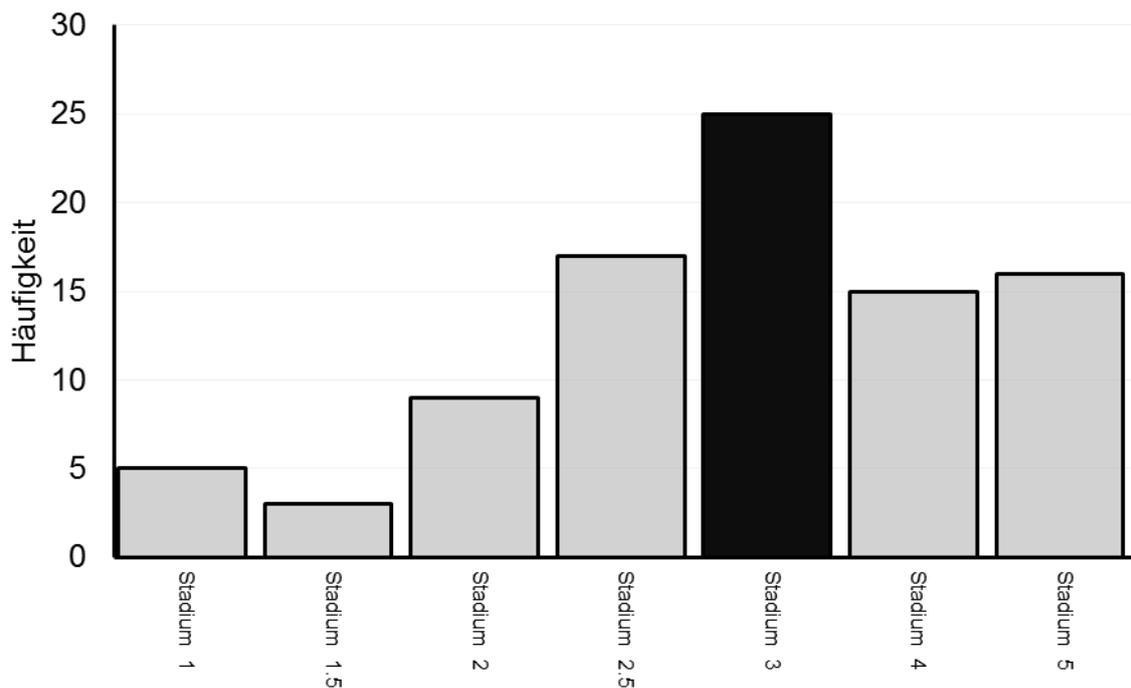


Abbildung 18. Verteilung der H-Y-Stadien. Das mediane H-Y-Stadium lag bei 3, es waren von Stadium 1 bis 5 alle Stadien vertreten.

5.1.5 Indikationen

Jeder Patient hatte eine nach der Leitlinie der DGN gesicherte Parkinson-Diagnose [18]. Des Weiteren wurden alle weiteren Diagnosen und Begleiterkrankungen mittels ICD-10-Codierung aufgenommen [1]. Es wurden sowohl ärztlich gesicherte Diagnosen, wie Herzinsuffizienz, Hypertonie, Diabetes mellitus usw., vermerkt als auch nicht durch einen Arzt, aber eindeutig auf die Haupterkrankung zurückzuführende Begleiterkrankungen, wie Schlafstörungen, Obstipation, Halluzinationen oder Depressionen mit erfasst. Da die Erfassung der Diagnosen oft auf Patientenangaben beruht oder das Angeben von Begleitbeschwerden durch eine subjektive Wahrnehmung beeinflusst wird, erhebt diese Erfassung keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Anzahl der dokumentierten Diagnosen der untersuchten 90 Parkinson-Patienten lag

im Median bei 5 (1–8), das Maximum lag bei 8 dokumentierten Diagnosen pro Patient (Abbildung 19). Es gab keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Anzahl der Diagnosen pro Patient (Mann-Whitney-U-Test; $p = 0,23$) (Tabelle 7).

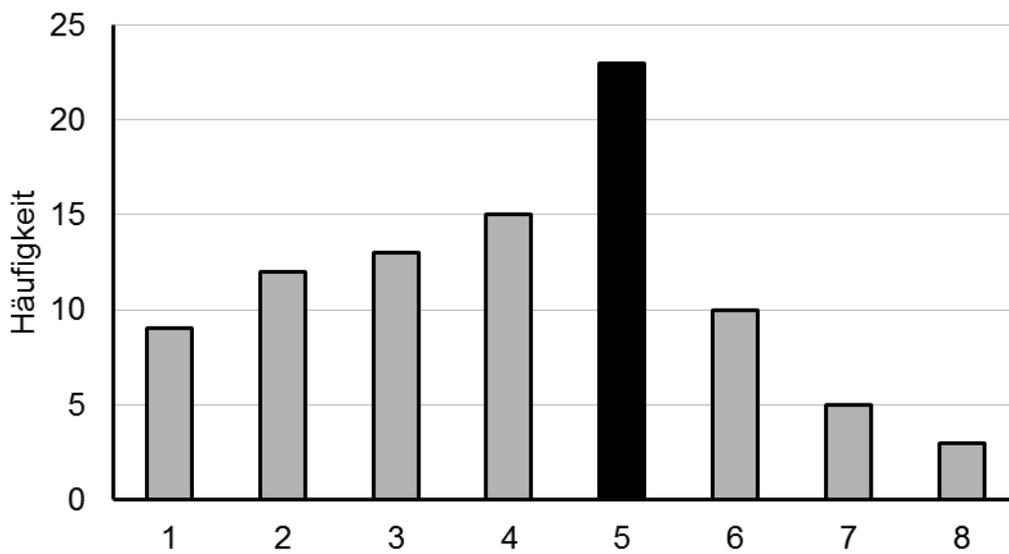


Abbildung 19. Anzahl der Diagnosen pro Patient unabhängig vom Alter oder Geschlecht

Diagnosen [Anzahl]	gesamt (n = 90)	Median	5
		Min-Max	1–8
	weiblich (n = 39)	Median	5
		Min-Max	1–8
	männlich (n = 51)	Median	5
		Min-Max	1–8

Tabelle 7. Anzahl der Diagnosen pro Patient in Abhängigkeit vom Geschlecht

Die insgesamt 413 gezählten Diagnosen und Begleitbeschwerden wurden anhand des ICD-10-Codes der WHO von 2011 klassifiziert (Tabelle 8).

ICD-10 Bezeichnung	ICD-10 Code	absolut
Krankheiten des Nervensystems	G00-G99	147
Krankheiten des Kreislaufsystems	I00-I99	69
Psychische- und Verhaltensstörungen	F00-F99	52
Krankheiten des Verdauungssystems	K00-K99	45
Krankheiten des Urogenitalsystems	N00-N99	45
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechsel-	E00-E99	35
Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	M00-M99	16
Krankheiten des Atmungssystems	J00-J99	3
Krankheiten der Haut und der Unterhaut	L00-L99	1

Tabelle 8. Verteilung der Diagnosen nach dem ICD-10 der WHO von 2011

Am häufigsten fanden sich Krankheiten des Nervensystems, da Parkinson auch weitere neurologische Begleiterkrankungen mit sich zieht. Am häufigsten wurden hier neben dem Morbus Parkinson (100 %, 90) Schlafstörungen (47,8 %, 43) angegeben. Des Weiteren ist aufgrund der Altersstruktur zu erwarten, dass Erkrankungen des Kreislaufsystems ebenfalls häufig auftreten. Hier waren Hypertonie (45,6 %, 41) und Herzinsuffizienz (13,3 %, 12) die häufigsten Diagnosen. An dritter Stelle stehen psychische- und Verhaltensstörungen, die ebenfalls durch die Erkrankung bedingt sind. Depressionen (28,9 %, 26), Demenz (11,1 %, 10) und Psychosen (10 %, 9) stellten hier die häufigsten Indikationen dar. Erkrankungen des Verdauungssystems und des Urogenitaltraktes, die auf die peripheren autonomen Begleiterscheinungen des Parkinsons zurückzuführen sind, waren die vier häufigsten Diagnosen, wobei Harninkontinenz (34,4 %, 31), Obstipation (32,2 %, 29) und Übelkeit (11,1 %, 10) die meist genannten Beschwerden waren.

Indikationen	Häufigkeit	Häufigkeiten lt. Literatur
Schlafstörungen	47,8 % (43)	60–98 % [87]
Harninkontinenz	34,4 % (31)	> 50 % [18]
Depressionen	28,8 % (26)	7–76 % [18]
Demenz	11,1 % (10)	30-40 % [88]
Obstipation	11,1 % (10)	25-75 % [89,90]
Psychosen	10 % (9)	30 % [91]
Übelkeit	10 % (9)	k. A.

Tabelle 9. Häufigkeiten der Begleiterkrankungen der Studienteilnehmer verglichen mit den Angaben in der Literatur

Wenn man die Häufigkeiten der Begleiterkrankungen mit den Angaben in der Literatur vergleicht, fällt auf, dass in dieser Studie weniger Begleiterkrankungen gefunden wurden (Tabelle 9). Vermutlich wird diese Beobachtung darin begründet sein, dass, wie bereits erwähnt, die Angaben keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben und zum anderen gewisse Erkrankungen, wie Depressionen, Harninkontinenz und Obstipation, aufgrund des Schamgefühls nicht genannt werden.

5.1.6 UPDRS und MDS-UPDRS

Zum Zeitpunkt der Aufnahme wurden die UPDRS und die MDS-UPDRS erhoben. Diese Skalen dienten dazu, die Effektivität der Interventionen zu überprüfen. Aufgrund der Schiefe der Verteilung der Daten der UPDRS kann man nicht von einer Normalverteilung ausgehen, weshalb hier der Median zur Deskription verwendet wurde (Abbildung 20). Des Weiteren lieferten statistische Tests, wie Kolmogorov-Smirnow ($p = 0,046$) und Shapiro-Wilk (0,002) ebenfalls die Bestätigung, dass es sich um nicht normalverteilte Daten handelt. Auch das Histogramm mit einer Schiefe von 0,638 sowie nach Beurteilung des Q-Q-Plots zeigt, dass es sich um nicht normalverteilte Daten handelt (Abbildung 20). Im Median lag die UPDRS vor der Intervention bei 49,5 (0–134; 95 % KI: 6,8).

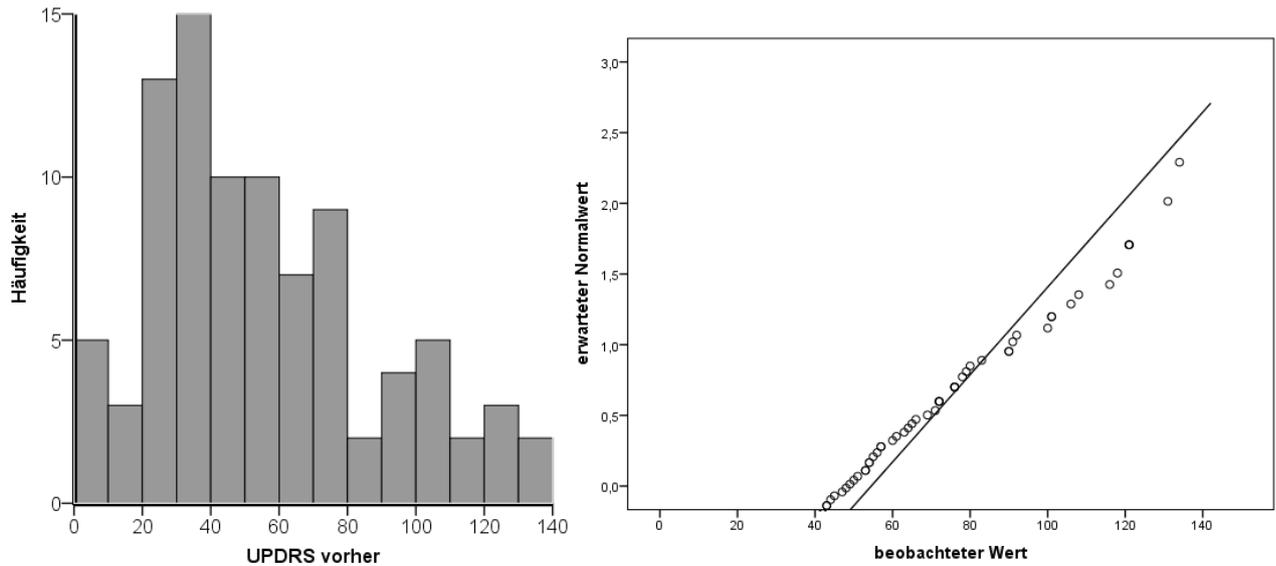


Abbildung 20. Sowohl das Histogramm (links) als auch das Q-Q-Diagramm (rechts) zeigen, dass es sich bei der erhobenen UPDRS vor der Intervention nicht um normalverteilte Daten handelt.

Um die Studiengruppe besser charakterisieren zu können, wurden die Teile I-III der UPDRS (s. Kap. 4.4.3) zusätzlich getrennt ausgewertet (Tabelle 10).

	Median	95 % Konfidenzinter-	Minimum	Maximum
Teil I	14,5	12,2; 16,8	0	50
Teil II	28	24,1; 31,9	0	70
Teil III	3,5	2,4; 4,6	0	17
Gesamt:	49,5	42,7; 56,3	0	134

Tabelle 10. Die erhobene UPDRS vor der Intervention unterteilt in die Teilbereiche und die Gesamtscore

In Teil I beträgt die maximale Punktzahl 68 Punkte, im Teil II maximal 108 Punkte und in Teil III maximal 23 Punkte, also insgesamt 199 Punkte. Hier bedeutet die höhere Punktzahl ein schlechteres Ergebnis. Es gibt sowohl nach unten als auch nach oben einige Ausreißer, die die Schiefe stark beeinflussen. Zwar dienen die UPDRS und die MDS-UPDRS lediglich zur Verlaufsbeurteilung, dennoch korreliert diese Einteilung auch mit der Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr (Tabelle 11).

	UPDRS [MW ± SD]
H&Y 1–2	11,1 ± 4,5
H&Y 2–2.5	19,4 ± 7,4
H&Y 2.5–3	25,1 ± 7,4
H&Y 3–4	30 ± 9,4
H&Y 4–5	40 ± 9,5

Tabelle 11. UPDRS in Abhängigkeit vom H-Y-Stadium nach Zhao et al. [70]; MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Diese Korrelation zeigt, dass bei den Teilnehmern dieser Studie bei einem mittleren H-Y-Stadium von 3 ein UPDRS-Score von $30 \pm 9,4$ zu erwarten wäre. Die Studienteilnehmer hatten einen UPDRS-Score von $49,5 \pm 32,9$, was einem mittleren H-Y-Stadium von 4–5 entspräche. Der Grund für die Abweichung liegt in der großen Streuung der UPDRS in dieser Studie, die auf die kleine Anzahl der Teilnehmern ($n = 90$) zurückzuführen ist.

Die MDS-UPDRS zeigt ein ähnliches Ergebnis. Auch hier kann aufgrund der Schiefe der Verteilung der Daten der MDS-UPDRS nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden.

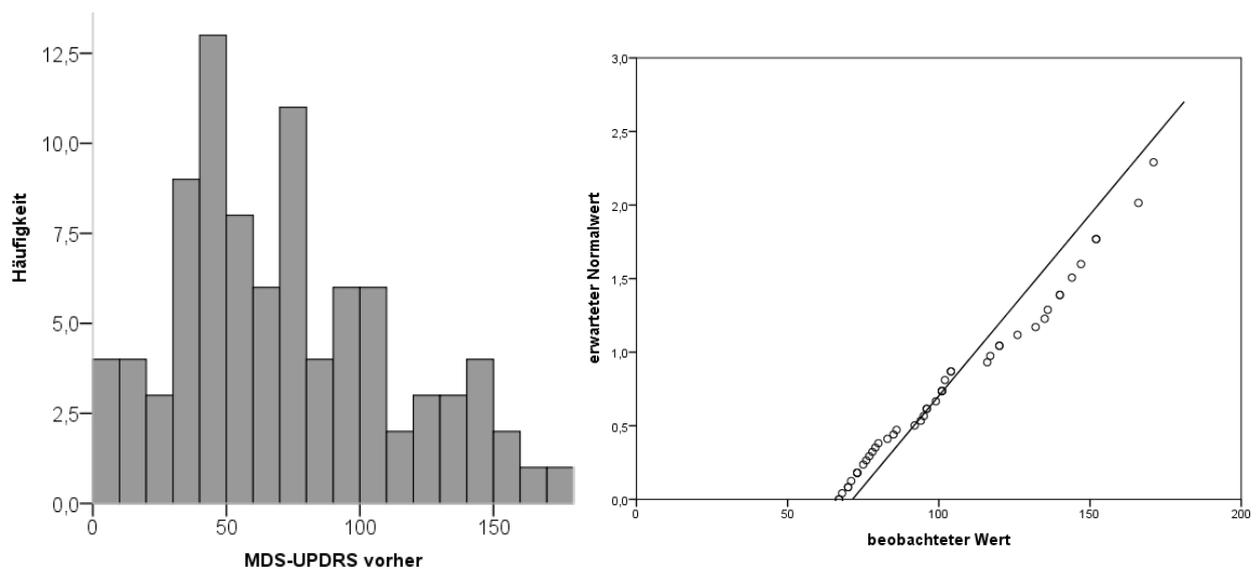


Abbildung 21. Histogramm (links) und Q-Q-Diagramm (rechts). Beide Grafiken zeigen, dass es sich bei der erhobenen MDS-UPDRS vor der Intervention nicht um normalverteilte Daten handelt.

Des Weiteren liefern auch hier der Kolmogorov-Smirnow- ($p = 0,051$) und Shapiro-Wilk-Test ($p = 0,016$) die Bestätigung. Auch das Histogramm mit einer Schiefe von 0,509 sowie der Q-Q-Plots zeigen, dass keine Normalverteilung vorliegt (Abbildung 21).

	Median	95 % Konfidenzintervall	Minimum	Maximum
Teil I	8	6,7; 9,3	0	26
Teil II	14	11,9; 16,1	0	41
Teil III	37	32,2; 41,8	0	93
Teil IV	2	0,8; 3,2	0	20
gesamt:	67	58,7; 75,3	0	171

Tabelle 12. Die erhobene MDS-UPDRS vor der Intervention unterteilt in die Teilbereiche und der Gesamtscore

Da es sich bei der MDS-UPDRS um eine recht neue Skala zur Verlaufsbeurteilung handelt, gibt es hier nicht die Möglichkeit, eine Korrelation zu der H-Y-Skala aus publizierten Daten herzustellen. Dennoch soll hier erstmalig der Versuch gewagt werden, die beiden Skalen, UPDRS und MDS-UPDRS, miteinander zu vergleichen (Tabelle 13). Hierbei wurden vergleichbare Fragen gegenübergestellt und der Gesamtscore aller Patienten für die jeweilige Frage verglichen. Dabei zeigt sich, dass die Scores in einigen Fragen übereinstimmen und in welchen Bereichen Unterschiede der UPDRS und der MDS-UPDRS vorliegen. Auffällig ist der Unterschied in der Kategorie Schlafstörungen, da man bei der MDS-UPDRS die Frage mit einer Bewertung von 0–4 Punkten und bei der UPDRS nur mit ja = 0 Punkte und nein = 1 Punkt beantworten kann. Besonders die typischen peripheren Begleitsymptome, wie Blasenfunktionsstörungen, Obstipation und Schwindel, werden direkt gefragt. Im motorischen Teil finden sich häufig unterschiedliche Scores in Bezug auf linke oder rechte Extremitäten, da sich die Parkinson-Erkrankung zunächst einseitig (H-Y-Stadium 1 und 1.5) ausbildet und erst im Verlauf beidseitige Symptome zeigt (ab H-Y-Stadium 2).

MDS-UPDRS		UPDRS	
kognitive Beeinträchtigung	57	57	intellektuelle Einschränkung
Halluzinationen und Psychosen	48	48	Denkstörungen (Halluzination)
depressive Verstimmungen	63	63	Depression
ängstliche Verstimmungen	53		
Apathie	46	46	Motivation
<i>Dopamin- Dysregulationsyndrom</i>	44		
<i>Schlafstörungen</i>	83	32	<i>Schlafstörungen</i>
Tagesmüdigkeit	73		
Schmerz und andere Empfindungen	75	75	sensorische Beschwerden
<i>Blasenstörungen</i>	63		
<i>Verstopfung</i>	83		
<i>Schwindel im Stehen nach dem Aufstehen</i>	57		
<i>Mattigkeit (NICHT Müdigkeit)</i>	60		
Sprechen	104	104	Sprache
Speichelfluss	105	105	Speichelsekretion
Kauen und Schlucken	103	103	Schlucken
Essen	109	109	Handschrift
Ankleiden	119	119	Speisen schneiden
Hygiene	119	119	Anziehen
Schrift	120	120	Hygiene
<i>Hobbys</i>	107		
Drehen im Bett	107	107	Umdrehen im Bett
Tremor/Zittern	131	131	Tremor
<i>Aufstehen aus Bett/Sessel/Auto</i>	111		
Gehen und Gleichgewicht	119	119	Gang
Freezing	86	86	Erstarren/Freezing beim Gehen
Aussprache	112	112	Sprache
Gesichtsausdruck	84	84	Gesichtsausdruck
Rigor/Muskelstarre – Nacken	85	85	Rigidität/Muskelstarre – Nacken
Rigor/Muskelstarre – rechts oben	84	84	Rigidität/Muskelstarre – rechte

			obere Extremität
Rigor/Muskelstarre – links oben	84	84	Rigidität/Muskelstarre – linke obere Extremität
Rigor/Muskelstarre – rechts unten	85	85	Rigidität/Muskelstarre – rechte untere Extremität
Rigor/Muskelstarre – links unten	86	86	Rigidität/Muskelstarre – linke untere Extremität
Fingertippen – rechts	119	119	Fingerklopfen – rechts
Fingertippen – links	121	121	Fingerklopfen – links
Handbewegung – rechts	119	119	Handbewegung – rechts
Handbewegung – links	118	118	Handbewegung – links
Pronations-, Supinationsbewegung der Hände – rechts	114	114	Rasch wechselnde Bewegungen der Hände – links
Pronations-, Supinationsbewegung der Hände – links	116	116	Rasch wechselnde Bewegungen der Hände – rechts
<i>Vorfußtippen – rechts</i>	<i>120</i>		
<i>Vorfußtippen-links</i>	<i>119</i>		
<i>Beweglichkeit der Beine – rechts</i>	<i>122</i>		
<i>Beweglichkeit der Beine – links</i>	<i>121</i>		
		<i>127</i>	<i>Agilität der Beine – rechts</i>
		<i>127</i>	<i>Agilität der Beine – links</i>
Aufstehen vom Stuhl (ohne Arme)	136	136	Aufstehen vom Stuhl
Gehen/Gangbild	129	129	Laufen
<i>Blockaden beim Gehen (Starthemmung und Trippelschritte)</i>	<i>96</i>		
postulare Instabilität	97	97	Haltungsstabilität
Körperhaltung	115	115	Haltung
<i>globale Spontanität der Bewegung</i>	<i>112</i>		
Haltetremor – rechts	124	124	Aktions- oder Haltungstremor der Hände – rechts
Haltetremor-links	123	123	Aktions- oder Haltungstremor der Hände – li
<i>Bewegungstremor – rechts</i>	<i>125</i>		

<i>Bewegungstremor – links</i>	123		
Amplitude des Ruhetremor – rechts oben	127	127	Ruhetremor – re Hand
Amplitude des Ruhetremor – links oben	126	126	Ruhetremor – li Hand
Amplitude Ruhetremor – rechts unten	123	123	Ruhetremor – rechts Fuß
Amplitude Ruhetremor – links unten	121	121	Ruhetremor – links Fuß
Ruhetremor – Lippe/Kiefer	120	120	Ruhetremor – Gesicht
<i>Konstanz des Ruhetremors %</i>	119		
Dauer der Dyskinesien am Tag	93	93	Häufigkeit Dyskinesien
Beeinträchtigungen durch Dyskinesien	88	88	Behinderung durch Dyskinesien
Dauer der Off-Phasen	69	69	Wie lange dauert das OFF-Stadium?
<i>Beeinträchtigung durch Fluktuationen</i>	64		
<i>motorischen Fluktuationen</i>	63		
schmerzhaften OFF-Dystonien	52	52	schmerzhafte Dyskinesien
		28	<i>morgendliche Dystonie</i>
		25	<i>zeitlich vorhersehbare OFF-Perioden?</i>
		22	<i>zeitlich nicht vorhersagbare OFF-Perioden?</i>
		22	<i>Treten OFF-Perioden plötzlich auf?</i>
		20	<i>Appetitlosigkeit, Übelkeit/Erbrechen</i>
		17	<i>orthostatische Probleme</i>
		53	<i>Fallen (unabhängig von Starre)</i>
		50	<i>Brady-/Hypokinesie des Körpers</i>

Tabelle 13. Vergleich der UPDRS und der MDS-UPDRS vor der Intervention

5.1.7 Medikation

Jeder Patient nahm im Median 7 (1–16) verschiedene Wirkstoffe ein (Abbildung 22). Aufgrund der Schiefe des Histogramms wird von einer Nicht-Normalverteilung ausgegangen. Die Männer nahmen im Median mit 6 (1–15) Arzneimitteln weniger ein als die Frauen mit 8 Arzneimitteln (2–14), jedoch ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test; $p = 0,101$). Die Anzahl der Medikamente pro Patient reichte von 1 bis 16, wobei nur eine Minderheit weniger als vier Medikamente (8; 8,9 %) oder mehr als 10 Medikamente (12; 13,3 %) einnimmt. Mit der Anzahl der eingenommenen Arzneimittel steigt auch die Anzahl der ABPe, was in diversen Studien bereits ausreichend dargelegt wurde.

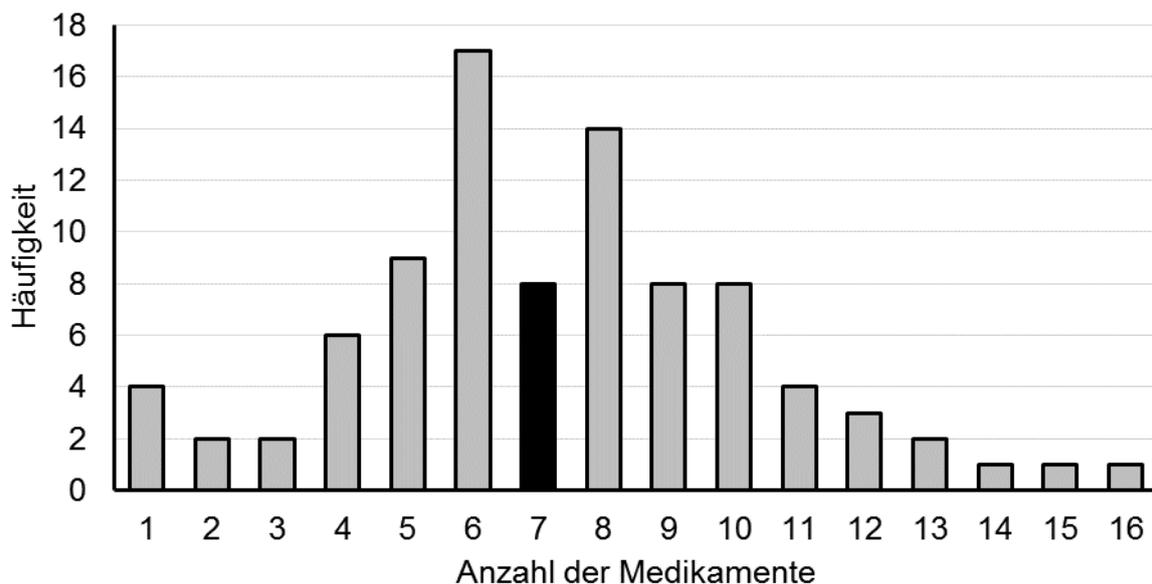


Abbildung 22. Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Medikamente pro Patient

Die meisten Dauermedikationen wurden in den Altersgruppen der unter 65-Jährigen und der über 76-Jährigen verordnet (Tabelle 14), jedoch besteht hier kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der eingenommenen Arzneimittel je nach Altersgruppe (Kruskal-Wallis-Test, $p = 0,467$). Außerdem findet sich eine schwache bis mäßige Korrelation der Anzahl der verordneten Arzneimittel zum Alter (Spearman $r_s = 0,208$, $p = 0,049$).

Altersklasse	Median	Min	Max
≤ 65 Jahre	7	1	13
66–70 Jahre	5	0	14
71–75 Jahre	6	1	12
76–80 Jahre	7	3	14
> 80 Jahre	7	0	15

Tabelle 14. Die Anzahl der verordneten Arzneimittel in Abhängigkeit vom Alter im Median, mindestens (Min) und maximal (Max).

Laut Leitlinie wird die Patientengruppe mit einem Alter von unter 70 Jahren zunächst mit einem Dopaminagonisten behandelt und man versucht möglichst spät Levodopa mit einem peripheren Decarboxylasehemmer dazuzugeben. Allerdings geht man bei einem frühen Erkrankungsalter auch von einem aggressiveren Verlauf aus als bei den Patienten, die bei der Erstdiagnose bereits über 70 Jahre alt sind. Genau dieses Phänomen konnte man auch in dieser Studie beobachten. 24 Patienten mit einem Alter von unter 70 Jahren hatten im Durchschnitt ein H-Y-Stadium von 3 und fast alle wurden mit Levodopa behandelt. Die mittlere Erkrankungsdauer lag in dieser Subgruppe mit 7,5 Jahren nur leicht unter der durchschnittlichen Erkrankungsdauer der gesamten Studienpopulation von ca. 11 Jahren. Das zeigt, dass bei Erkrankung in jungen Jahren eine schnellere Progression angenommen wird als bei Ersterkrankung in fortgeschrittenen Lebensjahren. Auch wenn diese Therapie nicht leitliniengerecht ist, hat sich durch die Anamnese der Patienten herausgestellt, dass diese zu Beginn der Erkrankung mit einem Dopaminagonisten behandelt wurden, dieser aber im Verlauf der Erkrankung keine ausreichende Wirkung gezeigt hat und daher ein Levodopa-Präparat unumgänglich war.

In der jüngeren Studiengruppe fällt außerdem auf, dass drei Patienten im H-Y-Stadium 1 sind und zwei davon bereits mit Levodopa behandelt werden. Bei zwei Patienten, die sich aus unerklärlichen Gründen seit 10 beziehungsweise 12 Jahren im H-Y-Stadium 1 befinden, wurde die Empfehlung zur Überdenkung der Diagnose gegeben. Ein Patient, der bei einer Erkrankungsdauer von einem Jahr bereits H-Y-Stadium 3 erreicht hat, gab auf Nachfrage an, dass er die Symptome der vorhergehenden Stadien bereits seit einigen Jahren hat, jedoch nie die richtige Diagnose gestellt wurde. An diesen Charakteristika wird deutlich, wie unterschiedlich der Krankheitsverlauf sich darstellen kann.

Insgesamt wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme 895 Arzneimittel zur oralen Anwendung verordnet (Tabelle 15), die meisten aus Gruppe der Antiparkinson-Mittel (310), gefolgt von Nahrungsergänzungsmitteln (196). Zu den Antiparkinson-Mitteln (N04) zählen Anticholinergika, Levodopa, Amantadin, Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmer und COMT-Inhibitoren. Insgesamt wurden 310 Antiparkinson-Mittel für 90 Patienten verordnet, das bedeutet, dass jeder im Median 3 Antiparkinson-Medikamente einnimmt.

Als Psycholeptika (N05) werden gemäß ATC-Code Antipsychotika, Anxiolytika, Hypnotika und Sedativa sowie homöopathische und anthroposophische Psycholeptika definiert. Als Psychoanaleptika (N06) gelten Antidepressiva, Psychostimulanzien, Mittel für die ADHD (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) und Nootropika, Psycholeptika und Psychoanaleptika in Kombinationen sowie Antidementiva. Fasst man diese beiden Psychopharmaklassen (N05: 21; N06: 34) zusammen, so wurden durchschnittlich 0,6 (insgesamt: 55) psychisch wirksame Medikamente pro Teilnehmer verschrieben.

ATC-Code Bezeichnung	ATC-Code	absolut
Antiparkinson-Mittel	N04	310
Nahrungsergänzungsmittel	kein Code	196
antithrombotische Mittel	B01	35
Psychoanaleptika	N06	34
β-Blocker	C07	27
Urologika	G04	25
ACE-Hemmer	C09	23
Psycholeptika	N05	21
Antacida	A02	20
Diuretika	C03	20
andere Analgetika	N02	19
Laxantien	A06	18
Schilddrüsenpräparate	H03	16
Mittel gegen funktionale GI-Störungen	A03	15
Herztherapeutika	C01/02	14
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	C10	14
Antidiabetika	A10	11
Vitaminpräparate	A11	10
andere		67

Tabelle 15. Die häufigsten Arzneimittel nach ATC-Code klassifiziert zum Zeitpunkt der Aufnahme (t0)

Den größten Anteil an psychisch wirksamen Wirkstoffen haben Antidepressiva (N06A: 20) und Antidementiva (N06D: 14). Das spiegelt die Problematik der im Krankheitsverlauf zunehmenden zentralen Begleiterkrankungen und UAWen der Dopaminetika wider. Die Urologika (G04: 25) machen an der Gesamtverordnung einen kleinen Anteil aus, jedoch auf die Teilnehmer bezogen erhält fast jeder dritte ein Urologikum (27,8 %). Dabei handelt es sich hauptsächlich um Mittel gegen Blasenentleerungsstörungen und Inkontinenz (z. B. Trospiumchlorid) sowie um Mittel gegen benigne Prostatahyperplasie (Alpha-Adrenozeptor-Antagonisten und pflanzliche Prostatamittel). Da funktionelle Blasenentleerungsstörungen eine typische Begleiterkrankung des Parkinson-Syndroms sind, ist dies nicht verwunderlich.

In der Gruppe der Antiparkinsonmittel machte den größten Teil der verordneten Arzneistoffe Levodopa mit einem peripheren Decarboxylasehemmer aus (N04BA02:

141), gefolgt von der fixen Kombination mit einem COMT-Inhibitor (N04BBA03: 39). Amantadin (N04BB01: 26) macht neben den Dopaminagonisten (N04BC: 79) nur einen kleinen Teil der Therapie aus. Unter den Dopaminagonisten wurden Pramipexol (N04BC05: 35) und Ropinirol (N04BC04: 20) am häufigsten eingenommen. Die Second-Line-Mutterkornderivate, hauptsächlich Carbaseril (N04BC06: 5), machen einen relativ geringen Anteil aller verordneten Dopaminagonisten aus.

Auch die hohe Anzahl an Arzneimitteln gegen die peripheren Begleitsymptome, wie die eingeschränkte Magen-Darm-Motilität (A03: 15) und Obstipation (A06: 18), spiegelt hier ein typisches Bild wider. Zusammengefasst (A03 und A06: 33) nimmt gut jeder dritte Studienteilnehmer (36,7 %) ein gastrointestinal wirksames Medikament ein.

ATC-Code-Bezeichnung	ATC-Code	absolut	relativ
1. Antithrombotische Mittel	B01	35	38,9 %
a. davon: ASS 100 mg	B01AC06	26	28,9 %
2. Antacida	A02	20	22,2 %
a. davon: Omeprazol/Pantoprazol	A02BC01/02	17	18,9 %
3. Laxantien	A06	18	20,0 %
a. davon: Macrogol	A06AD15	15	16,7 %
4. Mittel gegen funktionale GI-Störungen	A03	15	16,7 %
a. davon: Domperidon	A03FA03	14	15,6 %
5. Psycholeptika	N05	21	23,3 %
a. davon: Quetiapin/Clozapin	N05AH04/05	11	12,2 %
6. Urologika	G04	25	27,8 %
a. davon: Trospiumchlorid	G04BD09	10	11,1 %

Tabelle 16. Die häufigsten Arzneistoffgruppen nach ATC-Code klassifiziert und deren am häufigsten verordnete Wirkstoffe (absolut) bezogen auf die Anzahl der Patienten (relativ).

Bei den am häufigsten verordneten Arzneimitteln – außer den Antiparkinsonmitteln – liegt Acetylsalicylsäure (ASS) als Thrombozytenaggregationshemmer (100 mg pro Tag) weit vorne (Tabelle 16). Dieser Stoff aus der Reihe der Cyclooxygenasehemmstoffe kann besonders im Alter zu Magenschleimhautreizungen bis hin zu Ulcera und gastrointestinalen Blutungen führen. Aus diesem Grund wird ASS häufig mit einem Protonenpumpeninhibitor (PPI) verabreicht, weshalb Omeprazol und Pantoprazol die

zweithäufigsten Verschreibungen ausmacht. Des Weiteren fällt auf, dass die Begleiterkrankungen leitlinienkonform therapiert werden. Domperidon wird zur Behandlung von Übelkeit und Motilitätsstörungen empfohlen und macht auch mit 93,3 % aller Verschreibungen den größten Anteil in diesem Bereich aus. Ähnlich gut sieht es bei der Behandlung der Obstipation aus, hier ist Macrogol das Mittel der Wahl und macht einen Anteil von 83,3 % aller Laxantien aus. Auch Trospiumchlorid, aufgrund der quartären Ammoniumstruktur nicht ZNS gängig und damit ohne zentrale UAWen, wird ebenfalls häufig eingesetzt. Der andere große Teil der Verordnungen im Bereich der Urologika entfällt hauptsächlich auf das Tamsulosin (G04CA02: 8; 32,0 %). Quetiapin (N05AH04: 7; 33,3 %) und Clozapin (N05AH02: 4; 19,0 %) machen einen großen Anteil der Psycholeptika aus, was ebenfalls einer leitlinienkonformen Therapie der medikamentös bedingten Psychosen entspricht.

Nach der aktuellen Studienlage weisen proximale Femurfrakturen insbesondere bei älteren Patientinnen mit IPS im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung und Frauen ohne IPS eine höhere Inzidenz auf [58]. Mögliche Gründe dafür sind neben der verstärkten Fallneigung bei IPS-Patienten eine durch den Bewegungsmangel und veränderte Ernährungsgewohnheiten dieser Patientengruppe begünstigte Osteoporose. Man nimmt bei Frauen mit IPS eine Osteoporose-Prävalenz von 22,2 % an [92], die im Vergleich zu der Osteoporose-Prävalenz bei gesunden postmenopausalen Frauen nach den DVO-Leitlinien von 7–19 % deutlich erhöht ist [93]. Von den 39 Frauen in dieser Studie wurde bei sieben Teilnehmern eine Osteoporose diagnostiziert, was einem Anteil von 17,9 % entspricht, also der zu erwartenden Prävalenz. Drei davon erhielten Bisphosphonate, die anderen vier Calciumsubstitution als medikamentöse Therapie.

5.1.8 Verordnete Medikation in Bezug auf die Diagnosen

Die häufigsten Diagnosen nach dem Parkinson sind Schlafstörungen (43; 47,7 %), Blasenfunktionsstörungen (31; 34,4 %) und Depressionen (26; 28,8 %). Stellt man die Anzahl der jeweiligen Begleitsymptome mit der Anzahl der verordneten Medikamente diesen Beschwerden gegenüber, fällt auf, dass eine Unterverschreibung vorliegt (Tabelle 17). Diese Unterverschreibung fällt bei den Schlafstörungen deutlicher aus als bei der Inkontinenz.

Diagnose	Anzahl [absolut]		Anzahl VO [absolut]	Unter-VO [relativ]
Schlafstörungen	43	Sedativa	21	51,2 %
Depressionen	26	Antidepressiva	13	50,0 %
Inkontinenz	31	Urologika	25	19,4 %

Tabelle 17. Der Vergleich der absoluten Anzahl der Diagnosen und der Anzahl der jeweiligen Verordnungen (VO) deutet auf eine Unterverschreibung hin. Unter-VO = 1 - (Anzahl VO absolut - Anzahl Diagnosen)

Eine Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen der Anzahl der verordneten Medikationen je Studienteilnehmer und der Anzahl dokumentierter Diagnosen zeigt eine deutlichen Korrelation ($r_s = 0,754$, $p < 0,01$) (Abbildung 23).

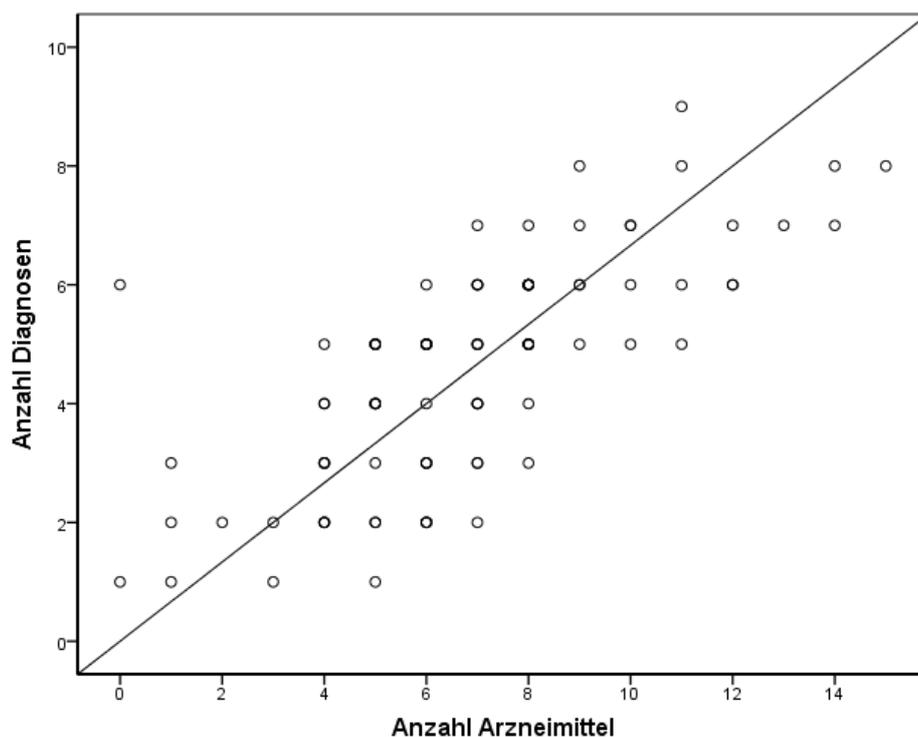


Abbildung 23. Streudiagramm mit Bezugslinie zur Korrelationsanalyse zwischen der Anzahl der Diagnosen und der Anzahl der verordneten Arzneimittel ($r_s = 0,754$, $p < 0,01$).

Es zeigt sich, dass die Anzahl der Arzneimittel mit der Anzahl der Diagnosen in der Gesamtheit korreliert, nicht jedoch, dass die häufigste Diagnose auch der entsprechenden Arzneistoffgruppe in ihrer Häufigkeit entspricht. Mit anderen Worten: Sind zum Beispiel Schlafstörungen die zweithäufigste Indikation, so sind nicht auch auto-

matisch Sedativa und Hypnotika die zweit häufigste Gruppe der verordneten Arzneistoffe.

5.2 Interventionsphase

Von Januar 2011 bis Juni 2011 fand die Rekrutierung der Patienten (Phase I) und von Juli 2011 bis November 2012 die Aufnahme des Status quo (Phase II, t0) statt. Unmittelbar danach begann für jeden Patienten die Interventionsphase und nach einem *Follow-up* von 4 Monaten wurden durch erneute Kontaktaufnahme der Patienten die Effektivität der Interventionen mithilfe der UPSRD (t1) und der MDS-UPDRS (t1) überprüft (Phase III).

5.2.1 Häufigkeiten arzneimittelbezogener Probleme

Arzneimittelbezogene Probleme (AbP) wurden mit der PIE-Doc®-Klassifizierung von Schaefer erfasst (Anlage 10) [76].

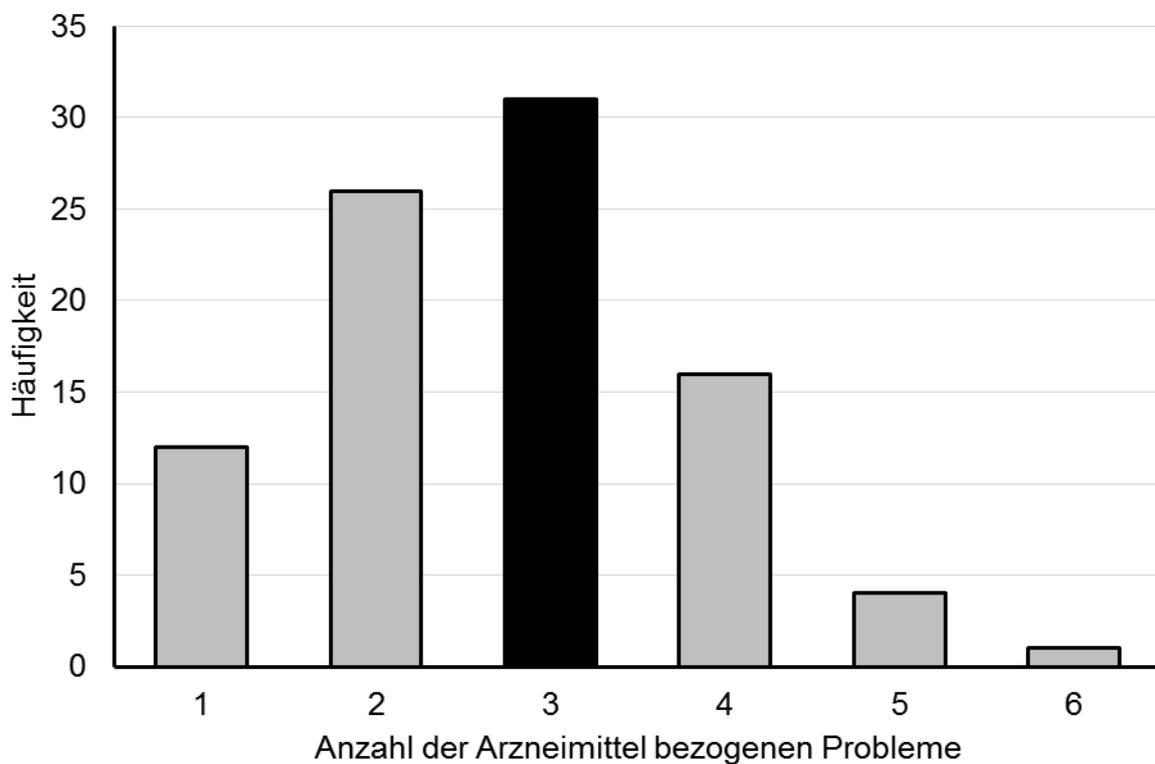


Abbildung 24. Häufigkeitsverteilung der arzneimittelbezogenen Probleme

Bei den 90 Studienteilnehmern wurden insgesamt 331 AbPe gefunden. Am häufigsten traten unerwünschte Arzneimittelwirkungen (138), Interaktionen (95) Probleme mit der Arzneimittelauswahl (73) und Dosierungsprobleme (18) auf. Macrogol (19) und Levodopa in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer (16) waren die am häufigsten genannten Arzneistoffe, die arzneimittelbezogene Probleme verursachten. Im Median hatte jeder Teilnehmer 3 AbPe (1-6) (Abbildung 24). Die weiblichen Teilnehmer (3; 1-6) hatten im Median genauso viele AbPe wie die männlichen Teilnehmer (3, 1-6). In einer Studie von Schröder et al wurden ähnlich viele AbPe bei Parkinson-Patienten gefunden [94].

Je mehr Arzneimittel eingenommen wurden, desto häufiger waren AbPe anzutreffen. Die Anzahl der verordneten Arzneimittel und die Häufigkeit von AbPe zeigten eine schwache bis mäßige Korrelation (Spearman $r_s = 0,391$, $p = 0,003$) (Abbildung 25).

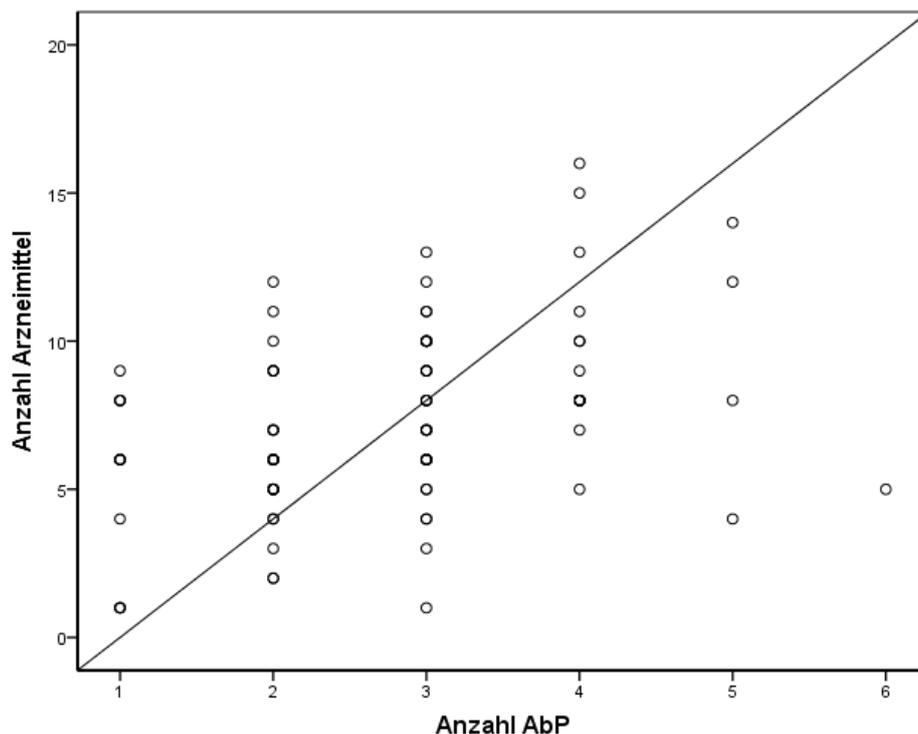


Abbildung 25. Das Streudiagramm mit Bezugslinie zur Korrelationsanalyse zwischen der Anzahl der AbPe und der Anzahl der verordneten Arzneimittel ($r_s = 0,391$, $p < 0,01$)

5.2.2 Probleme mit der Arzneimittelauswahl

Insgesamt wurden 73 Probleme mit der Arzneimittelauswahl gefunden (Tabelle 18). Um die Probleme bei der Arzneimittelauswahl zu kategorisieren, wurde das PIE-

Doc[®]-System herangezogen (Kap. 4.4.5). In der ursprünglichen Fassung gab es unter der Kategorie A12 lediglich „Verordnung, obwohl Indikation nicht mehr vorhanden“, dies wurde um die Kategorie A12b „keine Verordnung, obwohl Indikation vorhanden“ aufgrund der unter Kap. 4.1.8 benannten Missstände hinzugefügt

Code	Beschreibung des AbPs	absolut	relativ
A12b	keine Verordnung, obwohl Indikation vorhanden	32	35,6 %
A12a	Verordnung, obwohl Indikation nicht mehr vorhanden	14	15,6 %
A2	Physiologische Kontraindikation nicht berücksichtigt	12	13,3 %
A1	Arzneimittel für die Indikation ungeeignet	8	8,9 %
A3	Kontraindikation durch Begleiterkrankungen nicht berücksichtigt	4	4,4 %
A8	unzweckmäßige Darreichungsform	2	2,2 %
A4	unbeabsichtigte Doppelverordnung des gleichen Wirkstoffs	1	1,1 %
A5	unbeabsichtigte Doppelverordnung der gleichen Wirkstoffgruppe	0	0 %
A6	Verordnung ohne entsprechende Applikationshilfe, Zubehör etc.	0	0 %
A7	Verordnung einer falschen Stärke	0	0 %
A9	unzweckmäßige Packungsgröße	0	0 %
A10	falsche oder unleserliche Schreibweise des Handelsnamens	0	0 %
A11	Arzneimittel außer Handel	0	0 %
A13	vermutliche Verwechslung des AM-Namens bei der Verordnung	0	0 %
A14	unzweckmäßige Substitution bei der Verordnung	0	0 %

Tabelle 18. Anzahl der PIE-Doc[®]-Probleme mit der Arzneimittelauswahl (absolut) bezogen auf die Teilnehmer (relativ, n = 90)

Da bei 35,6 % der Patienten eine fehlende Verschreibung trotz bestehender Indikation vorliegt, wird die Vermutung bestätigt, dass bei den Parkinson-Patienten eine Unterverordnung besteht. Den größten Anteil daran hatten eine fehlende Versorgung

mit Laxantien (15; 46,9 %, n = 32) und Arzneistoffe gegen Blasenfunktionsstörungen (5/32; 15,6 %, n = 32). Das mag hauptsächlich an der Tatsache liegen, dass derartige Themen in der Gesellschaft als Tabuthemen gelten. Da diese Studiengruppe sich in der Häufigkeit dieser beiden Indikationen ohnehin schon unterschied (Kap. 5.1.5), mag die Dunkelziffer wohl noch höher liegen.

Weitere Probleme waren eine Verordnung von Arzneimitteln, die keine Indikation hatten (14, 15,6 %). Hier wurden hauptsächlich Acetylsalicylsäure (6; 42,9 %, n = 14) und Macrogol (3; 21,4 %, n = 14) verordnet, obwohl keine koronare oder arterielle Erkrankung beziehungsweise eine Obstipation vorlag. In den sechs Fällen, die ASS auf der Medikationsliste stehen hatten, war das auf eine Selbstmedikation zurückzuführen. In den drei Fällen, die Macrogol ohne Indikation einnahmen, kam es wegen einer Medikationsänderung in der Vergangenheit zur Normalisierung des Stuhlgangs, das Macrogol wurde jedoch weiter verordnet.

Eine bestehende Herzinsuffizienz war die häufigste physiologische Kontraindikation, die bei der Verordnung von Mutterkornalkaloiden nicht berücksichtigt wurde (4, 4,4 %). Außerdem gab es Verschreibungen von konventionellen Neuroleptika oder Verordnungen von Arzneistoffen mit anticholinergen UAWen bei bereits bestehenden deliranten Symptomen (3; 3,3 %). Arzneistoffe, die auf der Priscus-Liste stehen, würden theoretisch auch in diese Kategorie passen, wurden aber gesondert erfasst.

In der Kategorie A1 „Arzneimittel für die Indikation ungeeignet“ fanden sich unterschiedlichste Probleme von pflanzlichen Zubereitungen aus Sägepalmenextrakt gegen Detrusorhyperaktivität bis hin zur Anwendung von Antacida (Hydrotalcid) gegen Übelkeit.

In den meisten Fällen fand bei dieser Art der AbPe entweder eine Klärung durch Kontaktaufnahme mit dem Patienten (28) oder durch Kontaktaufnahme mit dem behandelnden Arzt (26) statt. In 17 Fällen wurde die Empfehlung zum Absetzen eines Arzneimittels ausgesprochen, davon wurden 12 Arzneimittel auch abgesetzt. In 14 weiteren Fällen wurde die Substitution eines besser geeigneten Arzneimittels empfohlen, von denen 9 auch tatsächlich geändert wurden.

5.2.3 Dosierungsprobleme

Insgesamt wurden 18 Dosierungsfehler detektiert, wovon die Kategorie D5 „unzweckmäßige Dosierungsintervalle“ am häufigsten vertreten war (11, 12,2 %) (Tabelle 19). Dabei handelte es sich im Wesentlichen um Dosierungsintervalle von Antiparkinson-Mitteln, wie Levodopa (5) und Amantadin (3). Beim Levodopa waren die Intervalle oft ungleichmäßig über den Tag verteilt, sodass es zu Wirkungsfluktuationen kam. Amantadin wurde in diesen Fällen immer am Abend gegeben, was wegen der belebenden UAWen kontraproduktiv für das Schlafverhalten ist. Theoretisch müssten hier auch Fälle von Überdosierung, z. B. von Zolpidem (> 5 mg/d) oder Zopiclon (> 3,75 mg/d) erfasst werden. Da diese aber bereits durch die Detektion mithilfe der Priscus-Liste erfasst wurden, werden diese Probleme getrennt gelistet, um nicht ein AbP doppelt zu erfassen.

Code	Bezeichnung des AbPs	absolut	relativ
D5	unzweckmäßige Dosierungsintervalle	11	12,2 %
D3	Überdosierung	4	4,4 %
D4	Unterdosierung	3	3,3 %
D1	Patient kennt Dosierung nicht	0	0 %
D2	Verordnung ohne Angabe der Stärke, wenn mehrere Stärken verfügbar	0	0 %
D6	kein oder unzureichendes TDM, wo erforderlich	0	0 %

Tabelle 19. Anzahl der klassifizierten Dosierungsprobleme nach PIE-Doc® (absolut) bezogen auf die Teilnehmer (relativ, n = 90)

Am häufigsten wurden diese Dosierungsprobleme mit dem Patienten (11) oder dem Arzt (4) besprochen. In immerhin 13 Fällen konnte eine Änderung der Dosierung erreicht werden.

5.2.4 Interaktionen

Die Interaktionen wurden mithilfe der ABDA-Datenbank detektiert und mithilfe von PIE-Doc® nach ihrer Interventionsbedürftigkeit kategorisiert.

Insgesamt wurden 96 Interaktionen der unterschiedlichen ABDA-Kategorien bei 46 Teilnehmern gefunden. Davon fielen die meisten in die im Folgenden aufgeführten Kategorien:

- „Überwachung beziehungsweise Anpassung nötig“ (31)
- „schwerwiegende Folgen möglich – vorsichtshalber kontraindiziert“ (25) und
- „vorsichtshalber überwachen“ (23)

Da 46 % der Monografien mit der Klassifikation vom Schweregrad 3 („schwerwiegende Folgen möglich – vorsichtshalber kontraindiziert“) versehen sind, ist es nicht verwunderlich, dass auch hier viele Interaktionen zu finden sind (Tabelle 20).

Schweregrad	Klassifikation	absolut	relativ
1	schwerwiegende Folgen wahrscheinlich – kontraindiziert	4	4,4 %
2	schwerwiegende Folgen möglich – vorsichtshalber kontraindiziert	25	27,8 %
3	Überwachung beziehungsweise Anpassung nötig	31	34,4 %
4	in bestimmten Fällen Überwachung beziehungsweise Anpassung nötig	10	11,1 %
5	vorsichtshalber überwachen	23	25,5 %
6	in der Regel keine Maßnahmen erforderlich	3	3,3 %

Tabelle 20. Die Anzahl der detektierten Interaktionen nach ABDA klassifiziert (absolut) bezogen auf die Teilnehmer (relativ, n = 90)

Immerhin 28 der detektierten Interaktionen konnten den schwerwiegendsten Graden 1 und 2 zugeordnet werden. Bei den Interaktionen des Schweregrads 1 handelte es sich um folgende:

- Paroxetin und Selegilin: Gefahr eines Serotonin-Syndroms
- Mirtazapin und Selegilin: Gefahr eines Serotonin-Syndroms

- Clozapin und Ramipril bzw. Chinin: additive Gefahr einer Agranulozytose

Das Serotonin-Syndrom (seltener auch serotonerges Syndrom) ist ein Komplex aus Symptomen, die durch eine Anhäufung des Gewebshormons und Neurotransmitters Serotonin oder serotonin-ähnlich wirkender Substanzen in Teilen des Körpers hervorgerufen werden. Charakteristisch für dieses Syndrom sind autonome, neuromotorische und kognitive Störungen sowie Verhaltensveränderungen. Es schließt Symptome wie Veränderungen der psychischen Verfassung, Ruhelosigkeit, rasche unwillkürliche Muskelzuckungen, gesteigerte Reflexbereitschaft, Schwitzen, Schüttelfrost und Tremor ein. Das Serotonin-Syndrom ist häufig die Folge einer Arzneimittelwechselwirkung zwischen verschiedenen Arzneimitteln, die zu einer Erhöhung der Serotoninaktivität führen, und kann insbesondere bei einer kombinierten Anwendung von serotonergen Arzneistoffen mit MAO-Hemmern beobachtet werden. Dennoch muss erwähnt werden, dass die Patienten keine Symptome einer Interaktion aufwiesen. Da sich die pharmakokinetischen Parameter im Individuum mit der Zeit verändern können und damit auch die Metabolisierung von Arzneistoffen, kann man nicht davon ausgehen, dass auch in Zukunft keine Symptome einer Interaktion auftreten können.

Eine Agranulozytose ist eine starke Verminderung der Granulozyten auf unter 200 Zellen/ μ l Blut. Häufigste Ursache einer Agranulozytose ist eine Unverträglichkeitsreaktion auf bestimmte Medikamente wie Analgetika, Antipyretika, Neuroleptika, Thyreostatika oder Sulfonamide. Die wichtigsten auslösenden Medikamente der Agranulozytose sind Metamizol und Clozapin.

Diese vier Beispiele stehen zwar eindeutig für interventionsbedürftige Interaktionen jedoch war es in 2 Fällen nicht erforderlich, da bereits regelmäßige Blutbildkontrollen durchgeführt wurden. Die Einteilung einer Interaktion in interventionsbedürftig und nicht interventionsbedürftig ist nicht immer eindeutig, was in Kapitel 6.4 ausführlicher diskutiert wird. Mithilfe des PIE-Doc[®]-Systems wurden dann die Interaktionen in folgende Kategorien eingeteilt:

- W1: Hinweis auf Interaktion durch Literatur
- W2: Symptome einer Interaktion
- W3: Angst des Patienten vor Interaktion

Davon entfielen alle gefundenen Interaktionen auf die Kategorie W1. Durch die Kategorien W1 bis W3 war eine eindeutige Einteilung der Interaktionen in interventions-

bedürftig und nicht interventionsbedürftig nicht möglich. Um eine Entscheidung über eine Intervention treffen zu können, wurde eine weitere Kategorisierungsebene herangezogen:

- IW1: Versuch zur Klärung der klinischen Relevanz der IA
- IW2: Beobachtung von IA-Symptomen, Versuch Klärung mit dem Arzt
- IW3: Beratung des Patienten bei Angst vor einer IA
- IW4: Erläuterung möglicher Interaktion und Gegenmaßnahmen
- IW0: keine Intervention nötig

Neben den zwei schwerwiegenden Interaktionen fielen noch 16 weitere Interaktionen in die Kategorie IW2 (18), das heißt, sie bedurften einer Intervention. Davon waren sechs dem Schweregrad 2 und sieben dem Schweregrad 3 zuzuordnen. Bei den übrigen 13 Interaktionen des Schweregrads 2 war keine Intervention nötig, da z. B. durch regelmäßige Blutbildkontrolle oder kardiologische Überwachung keine Gefahr für den Patienten bestand.

	Code	Bezeichnung des AbPs	absolut	relativ
Interventionsbedürftig	IW1	Versuch zur Klärung der klinischen Relevanz der IA	2	2,2 %
	IW2	Beobachtung von IA Symptomen, Versuch Klärung mit dem Arzt	18	20,2 %
	IW3	Beratung des Patienten bei Angst vor einer IA	9	10,0 %
	IW4	Erläuterung möglicher Interaktion und Gegenmaßnahmen	10	11,1 %
	IW0	keine Intervention nötig	57	63,3 %

Tabelle 21. Die Anzahl der Interaktionen nach PIE-Doc® in der Interventionsebene (absolut) bezogen auf die Teilnehmer (relativ, n = 90)

Für die meisten Interaktionen der Schweregrade 3, 4 und 5 war ebenfalls keine Intervention nötig, da für den Patienten durch eine engmaschige Überwachung entweder keine Gefahr bestand oder bestimmte Interaktionen therapeutisch auch gewollt waren. In Summe waren von den 96 Interaktionen somit 57 Interaktionen nicht interventionsbedürftig und in 21 Fällen konnte durch ein fundiertes Beratungsgespräch dem Patienten die Angst vor einer Interaktion genommen oder bei mögliche Interaktionen

Gegenmaßnahmen erläutert werden. Das zeigt, wie wichtig die fachliche Beurteilung der klinischen Relevanz der Interaktionen im Apothekenalltag ist.

Von den interventionsbedürftigen Interaktionen konnte in 6 Fällen kein Ergebnis erreicht werden, das Problem bestand weiterhin. In den übrigen Fällen wurde das Arzneimittel entweder abgesetzt (2), gewechselt (3) oder die Anwendungsvorschrift geändert (5), indem z. B. der Einnahmezeitpunkt verändert wurde. So konnte in Summe in 10 Fällen ein positives Ergebnis erzielt werden.

5.2.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkung

Es wurden insgesamt 138 UAWen gefunden (Tabelle 22), wovon die Kategorie U4 „Behandlung einer UAW durch zusätzliche Medikation“ den größten Anteil ausmachte (90).

Code	Bezeichnung des AbPs	absolut	relativ
U2	Behandlung einer UAW durch zusätzliche Medikation	90	100 %
U1	Angst des Patienten vor UAWs	42	46,7 %
U3	Medikationsstopp aufgrund einer nicht akzeptablen Unverträglichkeit	3	3,3 %
U4	Symptome einer UAW (inkl. Allergie)	0	0 %

Tabelle 22. Die Anzahl der UAWs kategorisiert nach PIE-Doc® (absolut) bezogen auf die Teilnehmer (relativ, n = 90)

Hier wird deutlich, dass kein Studienteilnehmer eine dopaminerge Therapie erhält, ohne eine behandlungsbedürftige UAW zu entwickeln. Es war nicht möglich, die UAWen einer bestimmten Substanzklasse der Antiparkinson-Mittel zuzuordnen, da die gesamte Therapie auf eine Regulierung des Dopaminspiegels abzielt und kein Patient eine Monotherapie erhielt, die eine eindeutige Zuordnung der UAWen gewährleisten kann.

Anhand der Ergebnisse wird auch klar, wie groß die Angst des Patienten vor UAWen ist (Kategorie U1: 42; 46,7 %), da fast die Hälfte aller Patienten angab, Angst vor einer UAW zu haben. Hier sind Einfühlungsvermögen und gute pharmazeutische Beratung gefragt.

In drei Fällen musste die Medikation beendet werden, da nicht akzeptable UAWen auftraten.

5.2.6 Priscus-Medikamente

Die Priscus-Liste diente dazu, potenziell inadäquate Medikamente (PIM) für geriatrische Patienten zu detektieren. Da das Durchschnittsalter der Studienpopulation bei 73 Jahren (53–88 Jahre) lag, war es durchaus angebracht, diese PIM zu detektieren und daraufhin zu intervenieren. Dennoch sei hier erwähnt, dass nicht allein das Geburtsdatum ein Entscheidungsfaktor sein soll, um einen Patienten als „geriatrisch“ zu definieren oder nicht (Kap. 6.8). Im pflegerischen Bereich wird daher oft der Barthel-Index angewendet, um geriatrische Patienten zu detektieren, in der Klinik der Frailty-Index [95,96].

In Untersuchungen wurde mindestens ein potenziell inadäquates Medikament der Priscus-Liste bei 35 % der Patienten bei der Aufnahme in eine Klinik, bei 43 % während des Klinikaufenthaltes und bei 29 % bei der Entlassung gefunden. Im Vergleich dazu fanden sich mit den Beers-Kriterien 31 % bei Aufnahme, 35 % während des Aufenthaltes und 25 % bei der Entlassung [97]. In deutschen Alten- und Pflegeheimen wurde eine Prävalenz mittels Priscus-Liste von 40,4 % gefunden [98].

Insgesamt wurden in dieser Studie 32 Arzneistoffe gefunden, die laut der Priscus-Liste als PIM gelten. 59 Patienten erhielten keinen Arzneistoff dieser Liste, 17 Patienten bekamen einen Arzneistoff und 7 Patienten zwei Arzneistoffe der Priscus-Liste verordnet. Es gab keinen Teilnehmer, der mehr als zwei Arzneistoffe dieser Liste einnahm (Abbildung 26).



Abbildung 26. Häufigkeit der Priscus-Medikamente pro Patient

Die häufigsten Priscus-Arzneistoffe waren Zopiclon in Dosen über 3,75 mg/Tag (6), Benzodiazepine (6) und Clozapin (4). Zopiclon in Tagesdosen von über 3,75 mg wird bei älteren Patienten mit einer erhöhten Sturzgefahr in Verbindung gebracht, was wiederum die Gefahr von Frakturen erhöht [99].

Arzneistoff	absolut	relativ
Zopiclon > 3,75 mg/d	6	6,6 %
Benzodiazepine	5	5,5 %
(davon Lorazepam > 2 mg/d	3	3,3 %)
Clozapin	4	4,4 %
Oxybutynin	2	2,2 %
Solifenacin	2	2,2 %
Trimipramin	2	2,2 %
Amitriptylin	2	2,2 %
diverse	11	12,2 %

Tabelle 23. Die Anzahl der detektierten PRISCUS-Arzneistoffe (absolut) bezogen auf die Teilnehmer (relativ, n = 90)

Wie bereits erwähnt, wird das Parkinson-Syndrom mit einer erhöhten Prävalenz von Osteoporose in Verbindung gebracht, die zusammen mit der erhöhten Sturzgefahr

das Risiko für Frakturen potenziert. Außerdem ist zu beachten, dass Patienten mit IPS eine eingeschränkte Motorik haben, und damit auch die Sturzgefahr höher als bei Gesunden ist. Alternativen wären sedierende Antidepressiva wie Mirtazapin. Die Priscus-Liste gibt auch noch weitere mögliche Alternativen an, die aber aufgrund der Grunderkrankung kontraindiziert sind, wie niederpotente Neuroleptika. Des Weiteren sind die Z-Substanzen (Zolpidem, Zopiclon und Zaleplon) nur zur Kurzzeitanwendung von Einschlafstörungen zugelassen, sodass in jedem Fall eine geeignete und individuelle Alternative vorgeschlagen wurde. In einem von diesen insgesamt sechs Fällen wurde die Dosierung angepasst von zuvor 7,5 mg/d auf 3,75 mg/d. In den übrigen fünf Fällen konnte keine Dosisanpassung oder Medikationsänderung erreicht werden.

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen können verstärkt psychiatrische und paradoxe Reaktionen wie Unruhe, Reizbarkeit, Aggressivität, Verknennung, Wut, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen bei älteren Patienten auftreten [100]. Außerdem besteht eine erhöhte Sturzgefahr aufgrund der muskelrelaxierenden Wirkung, besonders bei den langwirksamen Benzodiazepinen. In einem Fall wurde Flunitrazepam als Sedativum verordnet. Hier wurde die Empfehlung gegeben, auf Mirtazapin 15 mg zur Nacht zu wechseln, was auch durchgeführt wurde. In einem weiteren Fall wurde das langwirksame Dikaliumclorazepat als Schlafmittel eingenommen. Hier konnte keine Änderung erreicht werden, da in der Vergangenheit bereits diverse Arzneistoffe versucht worden waren. In diesem Fall wurden die Angehörigen und der behandelnde Arzt darauf hingewiesen, dass eine klinische Kontrolle der Verträglichkeit (Kognition, Vigilanz, regelmäßige Sturzanamnese, Untersuchung der Gangsicherheit, Psychopathologie, Ataxie, Muskelrelaxation) und eine Kontrolle der Herz-Kreislauf-Funktionen (Blutdruck, orthostatische Blutdruckregulation, Puls) erfolgen muss.

Lorazepam wurde in drei Fällen in Tagesdosen von über 2 mg eingenommen. Jedoch lag hier in allen Fällen kein Verordnungsfehler, sondern ein Missbrauch vor, das heißt, der Medikationsplan sah eine Dosierung von < 2 mg/d vor, die Medikationshistorie in der Apothekensoftware zeigte jedoch durchschnittlich einen höheren Tagesverbrauch. Den Ärzten konnte dies nicht auffallen, da sich die Patienten das Medikament einmal vom Hausarzt und einmal vom Neurologen verordnen ließen. Nach ausführlicher Beratung der Patienten konnte vorübergehend ein geringerer Ver-

brauch in der Historie der Apothekensoftware festgestellt werden. Der Kontakt zu den Ärzten wurde in diesen Fällen vonseiten der Patienten untersagt.

Clozapin ist ein leitlinienkonformer Arzneistoff zur Behandlung der medikamentös induzierten Psychosen [18]. Bei der Einnahme von Clozapin besteht jedoch ein erhöhtes Agranulozytose- und Myokarditis-Risiko [101]. Außerdem sind laut Fachinformation ältere Patienten empfindlicher für mögliche anticholinerge UAWen, orthostatische Hypotension und Tachykardien. Aufgrund dieser Tatsachen wird Clozapin auch oft als Mittel der zweiten Wahl in der Therapie der medikamentös induzierten Psychose gesehen. Mittel der ersten Wahl ist Quetiapin, auch wenn es in seiner Wirkung nicht so potent wie Clozapin wirkt. Genau dieses Problem lag bei zwei Patienten vor, die beide in der Vergangenheit einen Versuch mit Quetiapin hatten, der nicht die gewünschte Wirkung gezeigt hatte. Im Zuge der Intervention wurden die Patienten und die behandelnden Ärzte auf die Durchführung regelmäßiger klinischer Kontrollen der Verträglichkeit (Kognition, anticholinerge UAWen, Psychopathologie, Motorik, extrapyramidale UAWen) und der regelmäßigen Kontrollen des Blutbildes (neutrophile Granulozyten, Leukozyten) sowie der Kontrolle der Herz-Kreislauf-Funktion (Blutdruck, orthostatische Blutdruckregulation, Puls, EKG) hingewiesen. Bei den anderen beiden Patienten fand in einem Fall eine Umstellung auf Quetiapin statt und in dem anderen Fall konnte kein Ergebnis erzielt werden.

Oxybutynin und Solifenacin werden oft mit kognitiven Beeinträchtigungen in Zusammenhang gebracht. Des Weiteren können anticholinerge zentrale UAWen auftreten und es kommt häufig zu Mundtrockenheit [102]. Auch wenn es sich sowohl bei Oxybutynin als auch bei Solifenacin um einen leitlinienkonformen Arzneistoff zur Behandlung der Blasenfunktionsstörung bei IPS handelt, ist er dennoch für geriatrische Patienten nur bedingt geeignet. In diesem Fall sollte daher besser auf Trospiumchlorid, eine quartäre Ammoniumverbindung, die aufgrund ihrer chemischen Struktur nicht Blut-Hirn-schrankengängig ist und daher auch keine zentralen UAWen verursacht, zurückgegriffen werden. Zwei Patienten dieser Studie haben Oxybutynin und zwei weitere Solifenacin auf Grund ihrer gestörten Detrusoraktivität verordnet bekommen. In allen vier Fällen wurde Trospiumchlorid als Alternative vorgeschlagen, und in 50 % (2) konnte eine Medikationsänderung erzielt werden, die unter anderem auch deswegen stattfand, da die anticholinergen Effekte bei den beiden Patienten

beobachtet wurden. Bei den anderen beiden Patienten konnten trotz jahrelanger Anwendung keine anticholinergen UAWen festgestellt werden.

Zur Behandlung von Depressionen sind laut Leitlinie der DGN trizyklische Antidepressiva, insbesondere Amitriptylin, gut wirksam und werden daher gerne verordnet. In der Gruppe der Trizyklika besteht für ältere Patienten allerdings ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines deliranten Syndroms. Amitriptylin steht bei älteren Patienten im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Hüftfrakturen [103]. Außerdem führt Amitriptylin häufiger zu UAWen, insbesondere anticholinerge UAWen als selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) [104]. Daher werden laut Priscus-Liste SSRIs als Alternative empfohlen, die bei den Parkinson-Patienten oft zu Interaktionen führen, da sie z. B. zusammen mit MAO-B-Inhibitoren zu einem Serotonin-Syndrom führen können. Eine weitere Alternative laut Priscus-Liste ist Mirtazapin, welches auch für Parkinson-Patienten leitlinienkonform ist. Bei der Anwendung von Trimipramin ist zu beachten, dass laut Fachinformationen Herzrhythmus- und Reizleitungsstörungen möglich sind. Bei einem Patienten wurde gegen die Schlafstörungen statt des Trimipramin bei bereits bestehenden Herzrhythmusstörungen auf Grund der Intervention Mirtazapin 15 mg zur Nacht gegeben. Die beiden Patienten, die Amitriptylin einnahmen, hatten bereits diverse Versuche mit verschiedenen Antidepressiva hinter sich, sodass sie hier keine Intervention wünschten. Hier wurde durch intensive Beratung nochmals auf mögliche UAWen hingewiesen mit der Bitte, sofort einen Arzt zu konsultieren, falls schwerwiegende UAWen auftreten sollten. Der andere Patient, der Trimipramin erhielt, konnte aufgrund einer Umstellung der dopaminergen Medikation vollständig auf eine Therapie mit einem Hypnotikum verzichten.

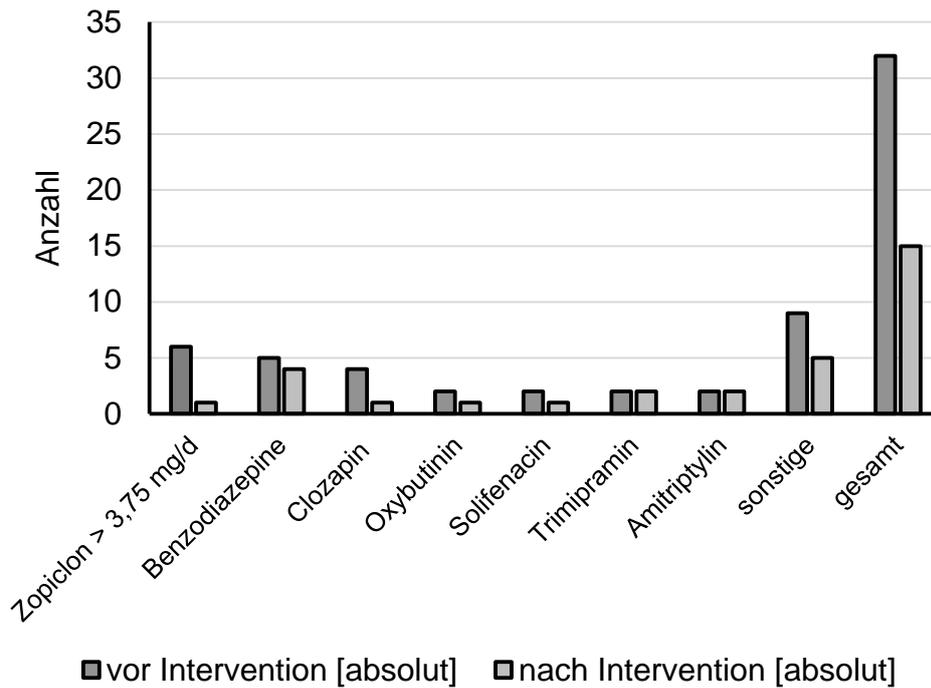


Abbildung 27. Ergebnisse der Intervention nach der Priscus-Liste

Insgesamt konnten von den 32 Priscus-Arzneistoffen 15 (46,9 %) eliminiert werden (Abbildung 27).

5.2.7 Medication Appropriateness Index

Anhand des *Medication Appropriateness Index* (MAI) wurde die Notwendigkeit jedes verordneten Wirkstoffs überprüft (Kap. 4.4.9). Der MAI ermittelt die Angemessenheit einer Verordnung, indem geprüft wird, ob eine Indikation vorliegt, auf Effektivität, Dosierung, Anwendungsvorschrift, Interaktionen, Kontraindikation, Doppelverordnungen, Therapiedauer und kostengünstige Alternativen. Hierbei werden die zu prüfenden Kategorien unterschiedlich gewichtet. Es handelt sich beispielweise um einen marginalen Fehler, wenn eine Anwendungsvorschrift nicht praktikabel in der Ausführung ist. Jedoch ist eine Verordnung ohne eine Indikation ein unangemessener Fehler, der nicht so stark ins Gewicht fällt.

Eine fehlende Indikation wurde in insgesamt 14 Fällen ermittelt, was sich auch mit den PIE-Doc[®]-Ergebnissen in der Kategorie A12a „Verordnung, obwohl Indikation nicht mehr vorhanden“ deckt (Kap. 5.2.2).

Acht Wirkstoffe bekamen die Bewertung unangemessen in der Kategorie Effektivität. Dabei handelte es sich hauptsächlich um pflanzliche Zubereitungen gegen schwere Depressionen und Blasenfunktionsstörungen. Hier deckt sich das Ergebnis ebenfalls mit der PIE-Doc[®]-Kategorie A1 „Arzneimittel für die Indikation ungeeignet“.

Eine inkorrekte Dosierung fand sich bei 11 Wirkstoffen. Hier sind falsche Dosierungsintervalle genauso gemeint wie Über- oder Unterdosierungen. Im Vergleich zur PIE-Doc[®]-Erfassung, wo insgesamt 19 ABPen mit der Dosierung detektiert wurden, wurden mithilfe des MAI nicht alle Dosierungsprobleme erfasst, da im MAI nur nach Dosierungsfehlern gefragt wird und nicht nach Problemen mit der Dosierung, was zum Beispiel auch ein Unwissen des Patienten über die Dosierung mit einschließen würde.

Sechs Wirkstoffe hatten inkorrekte Anwendungsvorschriften. Das betraf in über der Hälfte der Fälle (4) eine gleichzeitige Einnahme von mehrwertigen Kationen mit L-Thyroxin. Durch eine neue Anwendungsvorschrift, die eine zeitlich verzögerte Einnahme vorsah, konnten diese vier inkorrekten Anwendungsvorschriften behoben werden. Bei den anderen beiden Wirkstoffen handelte es sich um retardierte Zubereitungen, die geteilt werden sollten, was aber in diesen beiden Fällen galenisch nicht möglich war. Hier konnte leicht Abhilfe geschaffen werden, indem die retardierte Formulierung in der passenden Stärke verordnet wurde, sodass diese nicht mehr geteilt werden mussten.

Zur Praktikabilität der Anwendungsvorschrift gab es sehr unterschiedliche Aussagen, da dies sehr subjektiv empfunden wird. Immerhin fand sich bei 88 (29 %) von den insgesamt 304 Wirkstoffen aus der Gruppe der Antiparkinson-Mittel eine unangemessene Anwendungsvorschrift. Dabei handelte es sich in 79,5 % der Fälle um unretardierte Levodopa-Präparate. Hier ist es schwierig, Abhilfe zu schaffen, da retardierte Levodopa-Präparate, die beispielsweise die Einnahmeintervalle verlängern und damit vereinfachen würden, tagsüber zu Nahrungsmittelinteraktionen führten und damit auch nur vermindert wirksam wären.

Die mithilfe der ABDA-Datenbank gefundenen Interaktionen wurden auch hier dokumentiert, sodass sich die Anzahl nicht von der in Kapitel 5.2.4 genannten unterschied. Der einzige Unterschied besteht darin, dass eine Interaktion schwerer gewichtet wird als z. B. die Praktikabilität der Anwendungsvorschrift. Jedoch wird hier nicht zwischen interventionsbedürftigen und nicht interventionsbedürftigen Interaktionen unterschieden.

Es wurde lediglich eine Doppelverordnung gefunden. Dabei handelte es sich um Domperidon in unterschiedlichen Darreichungsformen, Domperidon als Tropfen und als Tablette, die aber nicht doppelt eingenommen wurden, sondern unterschiedlich eingesetzt wurden.

In der Kategorie Dauer der Anwendung, wurde ein Wirkstoff gefunden, dessen Anwendungsdauer nicht angemessen war, nämlich Bisacodyl. Auch wenn sich die allgemeinen Empfehlungen zur Langzeitbehandlung einer Obstipation zwischenzeitlich geändert haben und das Risiko für Bisacodyl nicht mehr so hoch eingeschätzt wird wie noch vor ein einigen Jahren, war Bisacodyl zum Zeitpunkt der Intervention nicht Mittel der Wahl für die Langzeitbehandlung der Obstipation, sondern Macrogol [105].

Der Einsatz von kostengünstigen Alternativen wurde in dieser Studie aus zeitlichen Gründen nicht erhoben.

5.2.8 START-/STOPP-Kriterien

Die STOPP-Kriterien (Kap. 4.4.7) dienen dazu, potenziell inadäquate Arzneimittel für geriatrische Patienten zu detektieren. Dem gegenüber stehen die START-Kriterien, die den Arzt auf eine Unterverschreibung hinweisen sollen.

Insgesamt wurden 29 Unterverschreibungen gefunden (Tabelle 24). Sehr häufig wurde eine fehlende Statintherapie bei Zustand nach koronarer, zerebraler oder peripherer Gefäß-Krankheit gefunden, wenn der Patient den normalen Tätigkeiten des Lebens nachgehen kann und eine Lebenserwartung von mindestens 5 Jahren bestand (A5: 8). Fast genauso häufig wurden ACE-Hemmer bei chronischer Herzinsuffizienz nicht verordnet (A6: 6).

Code	Bezeichnung des Kriteriums	absolut	relativ
A5	Statintherapie bei Zustand nach koronarer, zerebraler oder peripherer Gefäß-Krankheit gefunden, wenn der Patient den normalen Tätigkeiten des Lebens nachgehen kann bei einer Lebenserwartung von mindestens 5 Jahren	8	8,8 %
A6	ACE-Hemmer bei chronischer Herzinsuffizienz	6	6,6 %
F3	antiaggregatorische Therapie bei Diabetes mellitus, wenn ein oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren bestehen	4	4,4 %
F4	Statintherapie bei Diabetes mellitus, wenn ein oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren bestehen	4	4,4 %
E2	Calcium und Vitamin D3 bei bekannter Osteoporose	3	3,3 %
A7	ACE-Hemmer bei Zustand nach Myokardinfarkt	2	2,2 %
D1	PPI bei schwerer gastroösophagealer Refluxkrankheit	1	1,1 %

Tabelle 24. Die Anzahl der Unterverschreibungen nach START-Kriterien (absolut) bezogen auf die Teilnehmer (relativ, n = 90)

Diese detektierten Unterverschreibungen konnten aber nicht alle als Empfehlung beziehungsweise Intervention weitergegeben werden, da z. B. statt des ACE-Hemmers bei chronischer Herzinsuffizienz oder bei Zustand nach Myokardinfarkt bereits Sartane verordnet wurden, aufgrund von bereits in der Vergangenheit aufgetretenen UAWen bei der Einnahme von ACE-Hemmern. Die Verordnung von Calcium und Vitamin D3 bei bekannter Osteoporose wurde in allen 3 Fällen erfolgreich umgesetzt, ebenso der Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bei schwerer gastroösophagealer Refluxkrankheit. Eine Empfehlung zur antiaggregatorischen Therapie wurde bei vier Patienten ausgesprochen, da durch das Vorliegen eines Diabetes mellitus oder mehrerer kardiovaskulärer Indikationen das Risiko eines Infarktes bestand.

Mithilfe der STOPP-Kriterien konnten insgesamt 31 Arzneistoffe detektiert werden, die für die Studienteilnehmer aufgrund bestimmter Indikationen nicht verordnet werden sollten (Tabelle 25). Die STOPP-Kriterien lassen theoretisch eine Mehrfachzählung zu, jedoch kam es in dieser Studie nicht zu einem solchen Fall.

Code	Bezeichnung des Kriteriums	absolut	relativ
B9	Langzeiteinnahme (>1 Monat) von Neuroleptika bei Morbus Parkinson	11	12,2 %
A13	ASS bei Nichtvorhandensein koronarer, zerebraler oder peripherer Gefäßkrankheit oder eines arteriellen Verschlussereignisses	6	6,6 %
H1	Benzodiazepine	4	4,4 %
F1	Anticholinergika für die Blase bei Demenz	3	3,3 %
A8	Calcium-Kanalinhibitoren bei chronischer Obstipation	2	2,2 %
B4	Trizyklische Antidepressiva bei Obstipation	2	2,2 %
F4	Anticholinergika für die Blase bei chronischer Prostatatahyperplasie	2	2,2 %
A5	nicht-kardioselektive β -Blocker bei COPD	1	1,1 %
B5	trizyklische Antidepressiva in Kombination mit Opiaten oder Calcium-Kanalinhibitoren	1	1,1 %
C3	MCP bei Parkinson	1	1,1 %
E7	Langzeiteinnahme von Corticoiden (> 3 Monate) als Monotherapie gegen rheumatoide Arthritis oder Arthrose	1	1,1 %
F3	Anticholinergika für die Blase bei chronischer Obstipation	1	1,1 %

Tabelle 25. Die Anzahl der detektierten PIMs nach den STOPP-Kriterien (absolut) bezogen auf die Teilnehmer (relativ, n = 90)

Am häufigsten war hier die Langzeiteinnahme von Neuroleptika (B9: 11), welche sich aber aufgrund der Begleiterkrankung nicht vermeiden lässt und hier als unbedeutend eingestuft wurde, da es sich in allen Fällen um leitlinienkonforme Neuroleptika, also Clozapin und Quetiapin, handelte. Daher war hier keine Intervention nötig. Die Einnahme von ASS bei Nichtvorhandensein koronarer, zerebraler oder peripherer Gefäßkrankheit oder eines arteriellen Verschlussereignisses entspricht genau der Anzahl, die auch mittels PIE-Doc[®] gefunden wurde (Kap. 5.2.2).

5.2.9 Adhärenz

Die Adhärenz wurde in diesem Projekt mithilfe der *Medication Adherence Rating Scale* (MARS) erhoben (Kap. 4.4.8). Wurden die Fragen 1-6 und 9-10 mit „nein“ und die Fragen 7-8 mit „ja“ beantwortet, gab es einen Punkt. Ein Gesamtscore von 10 Punkten zeigt eine gute und eine Gesamtpunktzahl von 0 eine schlechte Adhärenz. Eine eindeutige Definition, ob der Patient adhärenz ist oder nicht, kann anhand des Gesamtscores nicht gegeben werden.

Die Hälfte der Studienteilnehmer (45, 50%) beantwortete die Frage 1 des MARS „Vergessen Sie manchmal ihre Medikamente einzunehmen“ mit „ja“. Da es sich bei der Parkinson-Medikation um komplexe Schemata und kurze Einnahmeintervalle handelt, ist es nicht verwunderlich, dass die Hälfte aller Patienten diese Frage mit „ja“ beantwortet hat. Außerdem haben 16,7 % (15) der Studienteilnehmer eine gewisse Sorglosigkeit bei der Einnahme ihrer Medikamente angegeben. Und immerhin 11,1 % gaben an, dass sie auch mal eine Einnahme auslassen, wenn sie sich schlechter fühlen, was bedeutet, dass sie die Medikamente für ihren schlechten Zustand verantwortlich machen (Tabelle 26).

Frage	Adhärenz (absolut)	Adhärenz (relativ)
1	45	50 %
2	15	16,7 %
3	6	6,7 %
4	10	11,1 %
5	0	0 %
6	4	4,4 %
7	0	0 %
8	0	0 %
9	1	1,1 %
10	7	7,8 %

Tabelle 26. Die Ergebnisse der MARS-Befragung (adhärenz = Frage 1-6, 9-10 „nein“ und Frage 7-8 „ja“)

In einer Studie von Leopold et al aus dem Jahr 2004 konnte mit Hilfe einer elektronischen Überwachung der Entnahme von Kapseln/Tabletten aus einem Behälter gezeigt werden, dass 73% der Parkinson-Patienten nicht-adhärenz Verhalten bei der

Medikamenteneinnahme aufwiesen [61]. Im Vergleich dazu ist das Ergebnis in dieser Studie überdurchschnittlich gut, was auch darauf zurückzuführen ist, dass die Studienteilnehmer über Selbsthilfegruppen rekrutiert wurden, denen man generell eine gute Adhärenz zuschreibt. Auf Grund der überdurchschnittlich guten Adhärenz wurden keine Maßnahmen zur Verbesserung der Adhärenz ergriffen, da dieses Ergebnis vermutlich nicht verbessert werden könnte.

Nach Erhebung der MARS wurde bei den non-adhärennten Teilnehmern nach Gründen gefragt. Um diese Ursachen besser kategorisieren zu können, wurden die Vorgaben nach PIE-Doc[®] herangezogen (Tabelle 27).

Code	Beschreibung des AbPs	absolut	relativ
C4	Patient wendet empfohlenes Arzneimittel nicht/unzureichend an (da keine Wirkung, Zuzahlung zu hoch)	16	17,8 %
C1	mangelndes Wissen des Patienten über korrekte Anwendung	6	6,7 %
C2	praktische Handhabungsprobleme	4	4,4 %
C5	selbstständige Veränderung der empfohlenen Dosierung	3	3,3 %
C3	Patient wendet Arzneimittel ohne vorliegende Indikation an (bewusster Missbrauch oder unbewusst; Rezeptfälschung)	0	0 %
C6	unzweckmäßige Dauer der Anwendung durch Patienten (zu kurze/zu lange Anwendung)	0	0 %
C7	unzweckmäßiger Anwendungszeitpunkt	0	0 %

Tabelle 27. Anzahl der der PIE-Doc[®]-Probleme mit der *Compliance* beziehungsweise der Adhärenz (absolut bezogen auf die Teilnehmer (relativ, n = 90)

Insgesamt hatten 29 (32,2 %) Teilnehmer mehr oder weniger starke Probleme mit der Adhärenz (Tabelle 27). Der häufigste Grund bestand darin, dass der Patient das Arzneimittel wegen fehlender Wirkung oder zu hoher Zuzahlungen nicht anwendete (16; 17,8 %) Des Weiteren wurden ein mangelndes Wissen über die korrekte Anwendung des Arzneimittels (6; 6,6 %) oder Handhabungsprobleme (4; 4,4 %) als Gründe für die fehlende oder geringe Adhärenz angegeben. Besonders die Probleme

der Kategorie C1 („Patient wendet empfohlenes Arzneimittel nicht/unzureichend an, da keine Wirkung, Zuzahlung zu hoch“) könnten durch eine gute pharmazeutische Beratung im Gespräch mit dem Patienten eliminiert werden.

5.2.10 Kommunikationswege

Die Interventionen wurden sowohl mit den Patienten als auch mit den behandelnden Ärzten besprochen. Von den insgesamt 115 AbPen wurden 78 (67,8 %) über den Patienten geklärt, sei es mit dem Patienten (Iallg1: 51) oder einem Angehörigen (Iallg6: 2) oder durch Verweis des Patienten an einen Arzt (Iallg3: 25). Die anderen 37 Interventionen wurden mit dem Arzt direkt geklärt (Iallg2: 37).

Von den Interventionen, die durch Kontaktaufnahme mit dem Arzt durchgeführt wurden, konnte in nur 3 Fällen kein Ergebnis erreicht werden (E10: 3). Bei den Interventionen, die über den Kontakt mit dem Patienten durchgeführt wurden, konnte in 7 Fällen kein Ergebnis erreicht werden (E10: 7). Bezogen auf die jeweilige Anzahl der Interventionen über die beiden Kommunikationswege ist hier kein großer Unterschied zu erkennen.

5.3 Primärer und sekundäre Endpunkt(e)

5.3.1 Veränderung der UPDRS und der MDS-UPDRS

Die UPDRS und die MDS-UPDRS waren die primären Endpunkte dieser Studie. Daran sollte die Lebensqualität der Teilnehmer gemessen werden. Vergleicht man den Median dieser drei Teile im Einzelnen, so kann man keine Unterschiede erkennen (Tabelle 28). Lediglich im Gesamtscore ist eine signifikante Verbesserung von einem Punkt zu verzeichnen (Abbildung 28).

UPDRS	vorher [Median]	nachher [Median]	Veränderung [Median]	95 % KI	p
Teil I	14,5	14,5	0		
Teil II	28	28	0		
Teil III	3,5	3	0		
Gesamt	49,5	48,5	-1	-1; 2,2	< 0,05

Tabelle 28. Vergleich der Teile I–III sowie des Gesamtscores der UPDRS vor und nach der Intervention; K I= Konfidenzintervall

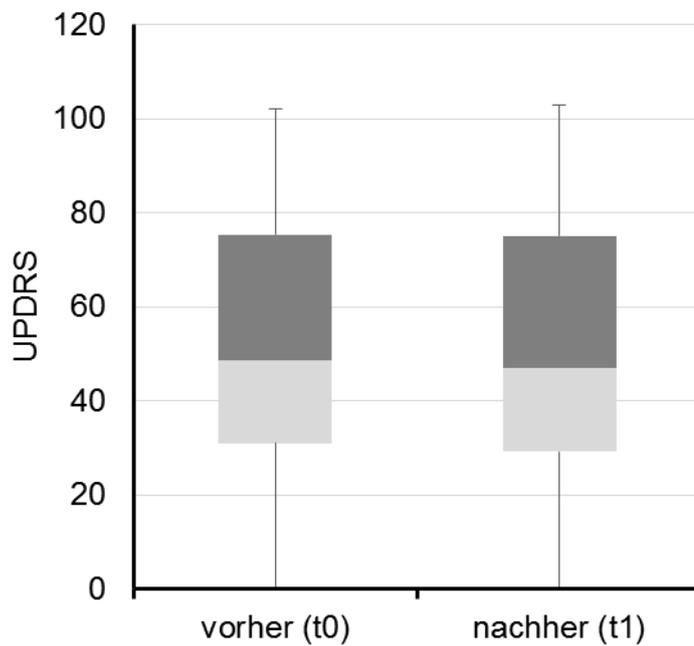


Abbildung 28. Grafischer Vergleich der UPDRS vorher (t0) und nachher (t1) im Boxplot

Da die Daten nicht normalverteilt sind, wurde zur statistischen Auswertung der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet.

Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich für die MDS-UPDRS, die sich allerdings nicht nur um einen, sondern im Median sogar um 2 Punkte verbessert hat (Abbildung 29).

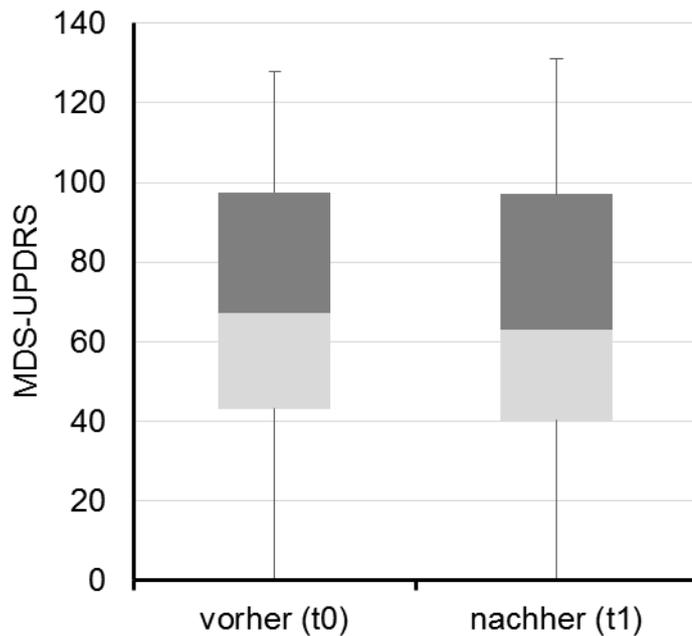


Abbildung 29. Grafischer Vergleich der MDS-UPDRS vorher (t0) und nachher (t1) im Boxplot

Da sich der erste Teil der MDS-UPDRS, also die nicht-motorischen Aspekte, vom ersten Teil der UPDRS unterscheidet, erklären das auch die unterschiedlichen Ergebnisse in den ersten Teilen der MDS-UPDRS im Vergleich zur UPDRS (Kap. 5.1.6). Besonders die typischen peripheren Begleitsymptome, wie Blasenfunktionsstörungen, Obstipation und Schwindel werden bei der MDS-UPDRS direkt nachgefragt werden, und genau dort haben auch Verbesserungen stattgefunden. Diese Probleme werden in dieser Deutlichkeit nicht von der UPDRS erfasst, weshalb sich der Unterschied nicht so bemerkbar macht (Tabelle 29).

MDS-UPDRS	vorher [Median]	nachher [Median]	Veränderung [Median]	95 % KI	p
Teil I	8	6			
Teil II	14	14			
Teil III	37	37			
Teil IV	2	2			
gesamt	67	63	-2	-2,9;0,1	< 0,05

Tabelle 29. Vergleich der Teile I–IV der MDS-UPDRS vorher und nachher

Die Studienpopulation wurde in weiteren Analysen auf die Frage hin untersucht, ob Parameter wie Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer oder das H-Y-Stadium Einfluss

auf die Veränderung der UPDRS oder der MDS-UPDRS genommen haben. Hier konnte jedoch kein Zusammenhang festgestellt werden.

5.3.2 Anzahl nicht leitlinienkonformer Verordnungen

Die Überprüfung der leitlinienkonformen Verordnungen erbrachte keinen erhöhten Interventionsbedarf. Obwohl fast alle Patienten mit einem Alter von unter 70 Jahren mit Levodopa behandelt, hat sich durch die Anamnese der Patienten herausgestellt, dass diese zu Beginn der Erkrankung mit einem Dopaminagonisten behandelt wurden, dieser aber im Verlauf der Erkrankung keine ausreichende Wirkung gezeigt hat und daher ein Levodopa-Präparat unumgänglich war.

5.3.3 Anzahl inadäquater Arzneimittel

Insgesamt wurden in dieser Studie 32 Arzneistoffe gefunden, die laut der Priscus-Liste als PIM gelten. 59 Patienten erhielten keinen Arzneistoff dieser Liste, 17 Patienten bekamen einen Arzneistoff und 7 Patienten zwei Arzneistoffe der Priscus-Liste verordnet. Es gab keinen Teilnehmer, der mehr als zwei Arzneistoffe dieser Liste einnahm. Insgesamt konnten von den 32 Priscus-Arzneistoffen 15 (46,9 %) eliminiert werden.

Die STOPP-Kriterien dienen ebenfalls dazu, potenziell inadäquate Arzneimittel für geriatrische Patienten zu detektieren. Demgegenüber stehen die START-Kriterien, die den Arzt auf eine Unterverschreibung hinweisen sollen. Am häufigsten war bei den STOPP-Kriterien die Langzeiteinnahme von Neuroleptika zu finden (11), welche sich aber auf Grund der Begleiterkrankung nicht vermeiden lässt und hier als unbedeutend eingestuft wurde, da es sich in allen Fällen um leitlinienkonforme Neuroleptika, also Clozapin und Quetiapin, handelte. Insgesamt wurden durch die START-Kriterien 29 Unterverschreibungen gefunden. Sehr häufig wurde eine fehlende Statintherapie bei Zustand nach koronarer, zerebraler oder peripherer Gefäßkrankheit gefunden, wenn der Patient den normalen Tätigkeiten des Lebens nachgehen kann und eine Lebenserwartung von mindestens 5 Jahren bestand (8). Fast genauso häufig wurden ACE-Hemmer bei chronischer Herzinsuffizienz nicht verordnet (6).

5.3.4 Anzahl der arzneimittelbezogener Probleme

Ein weiteres Ziel war es, die Anzahl der arzneimittelbezogenen Probleme zu verringern. Die Kategorisierung der ABPs wurde mithilfe des PIE-Doc®-Systems durchgeführt (Kap. 4.4.5). Ein Vorteil dieses Systems liegt darin, dass es neben der Interventionsebene auch eine Ergebnisebene enthält. Nach dem *Follow-up* von 4 Monaten wurde dann entschieden, ob das Problem als „behoben“ gilt oder ob es „weiterhin vorhanden“ war. Dazu wurden die Kategorien der Ergebnisebene wie folgt eingeteilt (Tabelle 30):

ID	Ergebnis der Intervention		absolut	relativ
E5	zusätzliches Arzneimittel begonnen	„behoben“	34	28,6 %
E2	Arzneimittel gewechselt	„behoben“	23	19,3 %
E1	Arzneimittel abgesetzt (keine neues begonnen)	„behoben“	18	15,1 %
E6	Dosierung geändert	„behoben“	13	10,9 %
E3	Arzneiform gewechselt (Wirkstoff identisch)	„behoben“	8	6,7 %
E8	verbesserte Anwendung des Arzneimittels durch den Patienten	„behoben“	7	5,9 %
E4	Anleitung zur Arzneimittelanwendung geändert	„behoben“	1	0,8 %
E7	zusätzliche Verordnung ausgestellt	„behoben“	0	0 %
E9	Missverständnis aufgeklärt	„behoben“	0	0 %
E10	keine Ergebnisse erreicht	„weiterhin vorhanden“	15	12,6 %
gesamt			119	100 %

Tabelle 30. Einteilung der Ergebnisse der Intervention

Von den insgesamt 119 interventionsbedürftig konnten 104 als „behoben“ kategorisiert werden. Am häufigsten wurde ein zusätzliches Arzneimittel begonnen (E5: 34; 28,6 %) oder ein Arzneimittel wurde gewechselt (E2: 23; 19,3 %) beziehungsweise

die Dosierung wurde geändert (E6: 13; 10,9 %). Die hohe Anzahl an Neuverordnungen ist somit eine Reaktion auf die schon vielfach angesprochene Unterversorgung der Patienten mit Arzneimitteln, besonders bei der Behandlung der Begleiterkrankungen. Des Weiteren zeigen die Verbesserung der UPDRS und die MDS-UPDRS einen verbesserten Allgemeinzustand der Studienteilnehmer, weshalb die höhere Anzahl an Verordnungen nach der Intervention nicht negativ wegen der zusätzlichen Arzneimittelkosten zu bewerten ist, sondern als positiv, da durch die verbesserte medikamentöse Versorgung Komplikationen, die eventuell einen stationären Aufenthalt zur Folge hätten, verhindert werden könnten. Außerdem handelt es sich bei den Neuverordnungen um Arzneimittel aus dem niedrigpreisigem Sektor wie Laxantien (Macrogol), Hypnotika/Sedativa (Zopiclon, Mirtazapin) oder Urologika (Trospium).

Es ist zu erwähnen, dass die behobenen arzneimittelbezogenen Probleme nicht allein durch eine akzeptierte Intervention als „behoben“ gekennzeichnet wurden. Eine Klärung des arzneimittelbezogenen Problems, z. B. durch ein Gespräch mit dem Patienten, führte ebenfalls zur Kennzeichnung des AbPs als eine behobene Ergebniskategorie (E1-E9). Daraus ergibt sich die recht hohe Problemlösungsrate von 87,4 % (E1-E9: 104).

6 Diskussion

Das Projekt sollte untersuchen, inwieweit ein erweitertes Medikationsmanagement die Lebensqualität der Patienten mit Morbus Parkinson verbessern kann und ob die Anzahl der aufgetretenen AbPe und PIM sowie die Häufigkeit nicht leitlinienkonformer Verordnungen vermindert werden können.

6.1 Repräsentativität der Studienpopulation

Insgesamt nahmen an dieser Studie 90 Patienten mit einer gesicherten Parkinson-Diagnose teil. Der Zeitpunkt der Erstdiagnose lag im Median 11 Jahre (1–24 Jahre) zurück, das heißt, die Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 61 Jahre (44–77 Jahre) alt. Somit ist diese Studiengruppe repräsentativ, da die Erkrankung meist zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr beginnt und ihren Gipfel bei ca. 60 Jahren erreicht. Auch typisch ist die noch nicht erklärbare Beobachtung, dass etwas mehr Männer betroffen sind als Frauen. Die Teilnehmer kamen aus dem gesamten Bundesgebiet, sodass man hier regionale Unterschiede innerhalb Deutschlands, z. B. durch die Nähe zu einer Fachklinik, ausschließen kann.

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer wurde mithilfe der Deutschen Parkinson Vereinigung Bundesverband e. V., einer bundesweiten Selbsthilfe-Vereinigung mit Regionalgruppen, durchgeführt. Somit war jeder Studienteilnehmer einer Selbsthilfegruppe angeschlossen. Das hatte zur Folge, dass sich die Patienten mit ihrer Erkrankung aktiv auseinandersetzten und häufiger Informationen aufnahmen als diejenigen, die keiner Selbsthilfegruppe angeschlossen waren. Durch den Kontakt der Regionalgruppen zu Neurologen war es den Mitgliedern möglich, sehr gut über die Therapie und ihrer Erkrankung informiert zu sein und dies auch optimal umzusetzen. Daher kann es sein, dass die Patienten dieser Studie eine durchschnittlich bessere Behandlung erhalten haben als Studiengruppen, die keiner Selbsthilfeorganisation angeschlossen sind (*Selectionsbias*).

Vergleicht man die Studienteilnehmer bezüglich ihrer parkinsonspezifischen Ausgangscharakteristika (H&Y, UPDRS, MDS-UPDRS) zeigt sich ebenfalls eine repräsentative Studiengruppe, da Patienten in allen Stadien der Erkrankung vorzufinden sind und das durchschnittliche Erkrankungsstadium im Mittelfeld liegt. In Bezug auf Patientencharakteristika und Studiendauer ist die Studie vergleichbar mit anderen

Studien zur ambulanten Parkinson-Therapie [106,107] und zur strukturierten Betreuung in Apotheken [62]. Ein besonders weiter Fortschritt der Erkrankung hätte für das Ergebnis dieser Studie zur Folge haben können, dass durch die Interventionen bei austerapierten Patienten kein Erfolg mehr zu verzeichnen gewesen wäre. Auf der anderen Seite hätten die Patienten, die sich in einem frühen Stadium der Erkrankung befinden, aber eine schlechte therapeutische Verlaufsform zeigen (UPDRS, MDS-UPDRS) durch eine Intervention einen sehr positiven Effekt zeigen können, da sie z. B. aufgrund ihrer unzureichenden Medikation schlecht versorgt waren (Tabelle 31).

H&Y	UPDRS vorher	UPDRS nachher	Veränderung
1	7,8	7,6	-2,5 %
1,5	42,7	37,3	-12,6 %
2	34,9	32,9	-5,7 %
2,5	61,4	57,3	-6,7 %
3	76	73,5	-3,4 %
4	104,9	101,9	-2,9 %
5	110,1	106,1	-3,7 %

Tabelle 31. Vergleich der UPDRS vor und nach der Intervention abhängig vom H-Y-Stadium

Die stärkste Verbesserung zeigte sich in den frühen H-Y-Stadien (Tabelle 31). Das liegt darin begründet, dass sich gerade in den Anfängen der Erkrankung die Pharmakotherapie noch in der Phase des Austitrierens befindet und die Patienten noch nicht besonders vertraut mit der Erkrankung selbst oder ihren Begleiterkrankungen sind, sodass hier mit wenig Mitteln eine deutlich bessere Lebensqualität erzielt werden kann. Anders sieht es in den fortgeschrittenen Stadien aus: Hier trifft man oft auf Fälle, die bereits austerapiert sind und wo man pharmakologisch nur noch wenige Optionen zur Verbesserung der Lebensqualität hat.

6.2 Rücklaufquote und interdisziplinäre Kommunikation

Insgesamt wurden 596 Parkinson-Patienten angeschrieben, wovon 140 Patienten voll ständig ausgefüllte Unterlagen zurückgesendet haben. Von diesen 140 Patienten konnten 90 in die Studie eingeschlossen werden, weil sie die Einschlusskriterien er-

füllten. 32 waren bereits während der Rekrutierungs- oder Studienphase verstorben oder erfüllten die Einschlusskriterien nicht mehr und 18 lehnten die Studienteilnahme ab (Kap. 4.1). Somit liegt die Teilnehmerquote bei 15 %, was vor dem Hintergrund einer kostenlosen Überprüfung der Medikation zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit als gering eingeschätzt wird. Der Arbeitsaufwand seitens der Patienten lag darin, die für die Studie notwendigen Unterlagen auszufüllen (1 Stunde), sich einem Telefoninterview zu unterziehen (30 Minuten) und sich der Aufnahme der UPDRS und der MDS-UPDRS vorher und nachher zu unterziehen (jeweils 1 Stunde). Somit wird der Zeitaufwand von insgesamt 3,5 Std. für den Patienten als recht hoch eingeschätzt, sodass das ein Grund für die geringe Beteiligung sein kann. Da die Gründe jedes Patienten nicht erfragt wurden, kann hier aber nur eine Vermutung angestellt werden.

Von den Studienteilnehmern wurde das Projekt sehr gut angenommen. Termine zum Telefoninterview waren nach Absprache entweder mit dem Teilnehmer oder einem Betreuer problemlos möglich. Von der Kommunikation über die Erkrankung und über die medikamentöse Therapie profitierten die Studienteilnehmer, indem sie Informationen über die richtige Applikation der Arzneimittel, Dosierungsintervalle, Interaktionen oder die Wirkung und Notwendigkeit der Medikation erhielten. Außerdem konnten unerwünschte Arzneimittelwirkungen abgeklärt werden, um eventuell bereits aufgetretene Symptome zuzuordnen. In einigen Fällen war den Patienten die Indikation der eingenommenen Arzneistoffe nicht bekannt, sodass auch hier noch einmal ein kritischer Blick auf die Notwendigkeit der einzelnen Arzneistoffe geworfen werden konnte. Zu einem Medikationsmanagement gehört es auch – neben den Anforderungen an eine evidenzbasierte Pharmakotherapie –, die praktische Anwendung der Verordnungen zu beachten. Durch die Kommunikation mit den Patienten konnten AbPe auch als nicht interventionsbedürftig oder interventionsbedürftig eingestuft werden.

Die Zusammenarbeit mit den beteiligten Ärzten verlief sehr heterogen. Eine schriftliche Information des Arztes war gegenüber einer mündlichen Absprache durchaus von Vorteil für den Arzt und für den Studienkoordinator. Eine schriftliche Information in Form eines SOAP-Schemas bot dem Arzt eine gute Übersicht über mögliche arzneimittelbezogene Probleme, über die in Ruhe nachgedacht und entschieden werden

konnte. Anschließend konnte in einem persönlichen Telefonat darüber diskutiert werden.

Der gut recherchierte Vorschlag einer Alternative führte auch am ehesten zu einer Umsetzung der vorgeschlagenen Interventionen und damit zu einer Optimierung der Pharmakotherapie. Viele Offizin-Apotheker scheuen die Kommunikation mit den Ärzten und haben aufgrund eventuell vorangegangener Schwierigkeiten inzwischen resigniert. Jedoch muss auch bedacht werden, dass der Arzt aus seiner Sicht für einen Fehler verantwortlich gemacht wird und damit seine ärztliche Kompetenz infrage gestellt wird. Diese Rückmeldung wird daher oft nicht als konstruktive Kritik empfunden sondern als Angriff. Das hat nicht selten eine Abwehrhaltung zur Folge. Deshalb ist es besonders wichtig, eine solide Kommunikationsbasis zwischen Arzt und Apotheker zu schaffen, sodass Probleme miteinander sachlich diskutiert werden können. Eine solche Basis bildet sich besser aus, wenn der Apotheker evidenzbasierte Information an den Arzt heranträgt. Das Gespräch sollte gründlich vorbereitet und strukturiert werden, alle arzneimittelbezogenen Probleme sollten fachlich hinterfragt werden, sodass die Interventionsvorschläge auch durch Studien belegbar sind. Nur so kann der Apotheker vom Arzt auch als ernstzunehmender Arzneimittelfachmann wahrgenommen werden. Des Weiteren ist es hilfreich, sich vorab zu überlegen, welche Gegenargumente seitens des Arztes gegen den Interventionsvorschlag angeführt werden könnten, welche weiteren Optionen zur Optimierung der Pharmakotherapie infrage kommen könnten und unter welchen Voraussetzungen, z. B. regelmäßige Laborkontrollen oder Elektrokardiogramme, die bestehende Therapie weitergeführt werden könnte.

Nicht immer handelt es sich bei einem arzneimittelbezogenen Problem um ein klinisch relevantes und damit gefährliches Problem. Die Verordnung eines scheinbar unangemessenen Arzneimittels kann in einigen Fällen auch seine Berechtigung haben, was dem Apotheker aufgrund von fehlenden Informationen über den Patienten zunächst nicht verständlich ist. Vorwürfe sind in jedem Falle unangebracht und können das Kommunikationsverhältnis noch schwieriger machen.

Einige Ärzte standen dem Projekt aber sehr positiv gegenüber. Es handelt sich hierbei jedoch nur um subjektive Erfahrungswerte, die empirisch nicht erfasst wurden. Insgesamt zeigte sich in konstruktiven Gesprächen mit Ärzten und auch anderen

Heilberuflern ein Wissensaustausch, der für alle Seiten gleichermaßen gewinnbringend war.

6.3 Häufige Begleiterkrankungen

6.3.1 Schlafstörungen

Fast die Hälfte aller Patienten (43; 47,8 %) in dieser Studie leidet unter chronischen Schlafstörungen. Damit gehören Schlafstörungen zu den häufigsten Begleiterkrankungen in dieser Studie. In der Literatur findet man dazu sehr unterschiedliche Angaben (60–90 %) [87]. Damit liegt die Häufigkeit von Schlafstörungen in dieser Studiengruppe unter dem Durchschnitt. Von den insgesamt 43 Patienten, die unter Schlafstörungen leiden, erhielten lediglich 21 (48,8 %) eine Verordnung eines Hypnotikums. Die Gründe für diese Unterversorgung sind sehr vielschichtig und sowohl beim Patienten selbst als auch beim Verordner zu finden. Vonseiten der Patienten wurde im Telefoninterview die Angst vor einer möglichen Abhängigkeit vom Hypnotikum genannt oder die Angst vor UAWen, wie einem möglichen *Hang-over* beim Aufstehen. Daher wird oft auf pflanzliche Arzneimittel zur Behandlung der Schlafstörungen zurückgegriffen, die jedoch häufig falsch eingenommen werden und daher keine oder eine nur unzureichende Wirkung zeigen. Nach den Gründen für eine fehlende Verordnung vonseiten der Ärzte wurden nicht gefragt. Einige wenige gaben im Gespräch an, nichts von den Beschwerden der Patienten gewusst zu haben, was auch in den meisten Fällen plausibel erschien, da daraufhin ein Hypnotikum verordnet wurde. Somit erhielten nach der Intervention insgesamt 26 Patienten ein Hypnotikum. Bei den übrigen 17 Patienten, die weiterhin kein Hypnotikum verordnet bekamen, handelte es sich hauptsächlich um Teilnehmer, die bewusst ein Schlafmittel aus den bereits genannten Gründen ablehnten, obwohl durch ein intensives Beratungsgespräch durch den Projektapotheker versucht wurde, die möglichen UAWen objektiv zu bewerten. Einige gaben an, sich von den Schlafstörungen nicht so stark in ihrer Lebensqualität eingeschränkt zu fühlen, dass sie das Risiko einer möglichen Abhängigkeit oder UAW in Kauf nehmen würden. Von den 17 Patienten ohne Hypnotikum lagen bei drei Patienten die Ursachen der Schlafstörungen in einer unzureichenden Levodopa-Versorgung und damit verbundenen Akinesen in der Nacht. In diesen Fällen konnte durch die Gabe einer Levodopa-Retardformulierung am Abend Abhilfe

geschaffen werden. Somit blieben nach der Interventionsphase noch 14 Patienten (32,6 %) mit Schlafstörungen ohne Behandlung.

Hier zeigt sich, dass der Offizin-Apotheker im Beratungsgespräch trotz objektiver Bewertung von UAWen dennoch Vorurteile der Patienten nicht immer beseitigen kann. In diesem Projekt mag auch erschwerend hinzukommen, dass der direkte persönliche Kontakt fehlte und allein durch die wenigen Kontaktaufnahmen zu den Teilnehmern kein intensives Vertrauensverhältnis aufgebaut werden konnte. Die Apotheke vor Ort sollte im Gegensatz zur Internet-Apotheke als ein wichtiger Ansprechpartner in Gesundheitsfragen gesehen werden und die Offizin-Apotheker sollten dies als Chance nutzen, die Patienten mit guter pharmazeutischer Betreuung zu binden.

6.3.2 Harninkontinenz

In dieser Studie litten 34,4 % (31) der Teilnehmer unter Harninkontinenz – eine neben der Schlafstörung häufige Begleiterkrankung bei Parkinson. In der Literatur finden sich Angaben von über 50 % [18]. Diese unterdurchschnittliche Anzahl könnte darin begründet sein, dass die Teilnehmer aus Schamgefühl diese Begleiterkrankung nicht nennen wollten. Von den 31 Patienten erhielten 25 (80,6 %) einen Arzneistoff zur Behandlung der Blasenfunktionsstörung. Als Gründe für diese Unterversorgung wurden oft das persönliche Schamgefühl angegeben und die daraus resultierende fehlende Information der behandelnden Ärzte über die Situation ihrer Patienten. Ein Vorteil des Studiendesigns lag darin, dass der Studienapotheker keinen persönlichen Kontakt zu den Patienten hatte, da der fehlende Augenkontakt die Hemmschwelle, über gesellschaftliche Tabuthemen zu sprechen, senkt. Nach der Interventionsphase erhielten somit 5 weitere Patienten ein Urologikum zur Regulierung der Blasenfunktion. Das zeigt eine deutlichere Verbesserung in der medikamentösen Versorgung.

6.3.3 Depression

Eine Depression gaben 28,8 % der Studienteilnehmer an. Das deckt sich mit den sehr heterogenen Angaben in der Literatur von 7–76 % [18]. In dieser Studie erhielten aber nur 13 (50,0 %) von den insgesamt 26 betroffenen Patienten eine medikamentöse Therapie in Form eines Antidepressivums. Zum Teil liegt es daran, dass die Patienten keine professionelle Hilfe suchten. Doch auch Ärzte bringen körperliche

Beschwerden wie Rücken-, Kopf- und Magenschmerzen sowie Schlafstörungen immer noch zu selten mit einer Depression in Verbindung. Um von einer Depression zu sprechen, müssen bestimmte Kriterien nach der internationalen Klassifizierung von Krankheiten der WHO erfüllt sein. Es gibt drei Kernsymptome: gedrückte Stimmung, Interessen- und Freudlosigkeit sowie ein reduzierter Antrieb. Hier ist auch der Offizin-Apotheker gefragt, in einem persönlichen Gespräch diese Symptome abzufragen und Hilfe anzubieten. Viele Parkinson-Patienten fühlen sich aufgrund ihrer motorischen Einschränkungen oft nicht gesellschaftsfähig und ziehen sich aus dem sozialen Leben zurück, sodass eine bereits bestehende leichte Depression verstärkt werden kann. Bei 5 Patienten konnte durch die Verordnung eines Antidepressivums die Symptomatik verbessert werden.

6.4 Häufige arzneimittelbezogene Probleme

6.4.1 Arzneimittelauswahl

Ein häufiges Problem bei der Arzneimittelauswahl war eine fehlende Verschreibung, obwohl eine Indikation vorlag. Bei den Indikationen handelte es sich um typische Begleiterkrankungen, deren Hintergründe bereits erläutert wurden (Kap. 6.3). Dennoch soll an dieser Stelle nochmals auf die Komplexität der Erkrankung und der damit verbundenen Begleiterkrankungen hingewiesen werden. Es ist daher essentiell, im Beratungsgespräch nicht nur die Haupterkrankung im Blick zu haben, sondern auch mögliche Begleitsymptome. Es ist wichtig, diese zu bewerten und zu entscheiden, ob es sich um behandlungsbedürftige Begleiterkrankungen handelt oder ob die dopaminerge Therapie optimiert werden sollte. Denn viele Begleiterkrankungen sind sowohl durch die Erkrankung selbst als auch durch die dopaminerge Therapie verursacht. Daher muss man hier immer abwägen, welche Therapiestrategie gewählt werden soll.

6.4.2 Interaktionen

Interaktionen gehörten zu den häufigsten arzneimittelbezogenen Problemen, die mittels der ABDA-Datenbank detektiert wurden und mithilfe von PIE-Doc[®] nach ihrer Interventionsbedürftigkeit kategorisiert wurden. Von den 95 Interaktionen wurden 16 Interaktionen als interventionsbedürftig eingestuft, das heißt dass sich eine Interakti-

on bei dem Patienten auch bemerkbar macht oder den Patienten körperlich einschränkt oder eine absolute Kontraindikation vorlag. Viele Interaktionen lassen sich erst bewerten, wenn aktuelle Laborwerte (z. B. Elektrolyte, glomeruläre Filtrationsrate, Blutgerinnungswerte, Schilddrüsenwerte) oder weitere medizinische Untersuchungen (wie Elektrokardiogramme) vorliegen. Daher ist es wichtig, dass die Beurteilung von Interaktionen interdisziplinär durchgeführt wird. Für die Identifizierung von Interaktionen bei einer Polymedikation ist der Apotheker als Arzneimittelspezialist besonders geeignet. Der Apotheker ist auch oft derjenige, der die Interaktionen detektiert, denn in vielen Fällen ist dem Verordner nicht bekannt, welche Arzneimittel der Patient von anderen Ärzten verschrieben bekommt. Zusätzlich führen verschreibungsfreie Arzneimittel zu weiteren möglichen Interaktionen, die vom Patienten selten als „richtige Arzneimittel“ wahrgenommen und somit auch oft nicht erwähnt werden. Aus diesem Grund ist es wichtig, dass der Apotheker innerhalb der Apotheke einen Interaktionscheck durchführt, um mögliche Interaktionen zu identifizieren. Die Interaktionen sollten zunächst durch den Apotheker danach beurteilt werden, ob es sich um ein klinisch relevantes arzneimittelbezogenes Problem oder um ein rein theoretisches Problem handelt. Ist dies nicht eindeutig beurteilbar, so sollte in jedem Fall die Interaktion an den Arzt gemeldet werden, um zu ergründen, wie essentiell das arzneimittelbezogene Problem ist. In dem Gespräch kann dann auch direkt über Alternativen zur bisherigen Pharmakotherapie und damit zur Vermeidung der Interaktion diskutiert werden.

Häufig werden in der Apotheke Interaktionen einfach übergangen, da die Zeit fehlt oder der Apotheker davon ausgeht, dass das Problem bekannt ist oder die Therapie so gewollt ist [108]. Generell sollte aber dokumentiert werden, wann und über welche arzneimittelbezogenen Probleme der Arzt bereits informiert wurde und ob das auftretende Problem bekannt ist. Der Apotheker ist nach § 20 ApBetrO zur Information und Beratung von Ärzten verpflichtet, soweit dies aus Gründen der Arzneimittelsicherheit erforderlich ist. Aus diesem Grund ist ein Übergehen von Interaktionen als grob fahrlässig anzusehen, auch wenn viele Interaktionen als klinisch nicht relevant einzuordnen sind.

6.4.3 Dosierungen

Ein weiteres häufiges Problem war eine fehlerhafte Dosierung, wobei es sich dabei am häufigsten um falsche Dosierungsintervalle von Levodopa und Amantadin handelte. Beim Levodopa waren die Intervalle oft ungleichmäßig über den Tag verteilt, sodass es zu Wirkungsfluktuationen kam. Hier kann man durch gleichmäßige Zeitabstände und eine konsequente Einnahme mindestens eine halbe Stunde vor der Mahlzeit Wirkungsfluktuationen glätten. Amantadin wurde oft am Abend gegeben, was wegen der belebenden UAWen kontraproduktiv für das Schlafverhalten sein kann. Dies kann den Gebrauch von Schlafmitteln verhindern, denn auffällig war, dass alle Patienten, die Amantadin am Abend einnahmen, auch unter Schlafstörungen litten und trotz der Verordnung eines Schlafmittels nur eine unzureichende Wirkung verspürten und es daher auch zu einer Überdosierung von z. B. Zopiclon (> 3,75 mg/d) kam. Dies ist ein weiteres anschauliches Beispiel dafür, wie wichtig es ist, die Erkrankung gänzlich im Blick zu haben und bei einem auftretenden Symptom zu überlegen, ob es sich um eine Begleiterkrankung oder um eine UAW handelt.

6.5 Vergleich der UPDRS und der MDS-UPDRS mit anderen Studien

Um den Effekt dieser Studie, gemessen anhand der Veränderung der UPDRS und der MDS-UPDRS, bewerten zu können, werden die Daten dieser Studie mit denen aus der Primärliteratur verglichen. Bei der Parkinson-Erkrankung handelt es sich um eine progredient verlaufende Erkrankung. In einer ähnlich großen Studie von Schrag et al. hat man die Progression anhand der Entwicklung der UPDRS ermittelt [109]. Dabei handelte es sich um ein ähnlich großes Patientenkollektiv (n = 82) und eine ähnliche Ausgangslage bezüglich des H-Y-Stadiums (2,8). Die UPDRS wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme und nach einem Jahr erhoben. Im Mittel verschlechterte sich der Score in den jeweiligen Teilbereichen (Teil II und Teil III) um 1-3 Punkte in einem Jahr. Somit ist ein Zeitraum von 4 Monaten, so wie er in dieser Studie für das *Follow-up* gewählt wurde, kurz genug, um den negativen Einfluss des progredienten Verlaufs der Erkrankung zu minimieren. Üblicherweise wird in klinischen Studien für neue Parkinson-Medikamente ein *Follow-up* von 4-8 Monaten gewählt. In einer Studie der *Parkinson-Study-Group* hat man den Effekt von Rasagilin auf die UPPDRS getestet und diese nach 4, 8, 14, 20, 26, 32, 42 und 52 Wochen gemessen [110]. Nach 14–20 Wochen, was dem Zeitraum des *Follow-ups* dieser Studie entspricht,

sank die UPDRS je nach galenischer Zubereitung und Dosierung um 1,82 bis 2,29 Punkte. In dieser Studie wurde eine Verbesserung der UPDRS von im Median einem Punkt erreicht, was im Vergleich zu einer Senkung von ungefähr 2 Punkten durch ein Antiparkinson-Medikament ein gutes Ergebnis ist.

Die MDS-UPDRS zeigt eine ähnliche Entwicklung der Verbesserung des Gesamtstatus in dieser Studie. Da es sich hierbei um eine Weiterentwicklung der UPDRS handelt (Kap. 4.4.4), gibt es in der Primärliteratur noch keine Vergleiche bezüglich der Progression. Der Effekt wird hier deutlicher, da die MDS-UPDRS die Kategorie Schlafstörungen mit einer Bewertung von 0-4 Punkten und bei der UPDRS nur mit ja = 0 und nein = 1 Punkt bewertet. Besonders die typischen peripheren Begleitsymptome, wie Blasenfunktionsstörungen, Obstipation und Schwindel, werden hier direkt nachgefragt. Genau diese Bereiche wurden auch durch das Medikationsmanagement optimiert, sodass der Effekt in der MDS-UPDRS Score stärker zum Tragen kommt.

In einer Untersuchung von Schröder et al aus dem Jahr 2012 konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine standardisierte pharmazeutische Betreuung die Lebensqualität der Parkinson-Patienten verbessert [111]. Diese Verbesserung wurde jedoch nicht anhand der UPDRS und der MDS-UPDRS gezeigt, sondern anhand einer für die Studie entwickelte Skala. Daher kann kein direkter Vergleich gezogen werden.

6.6 Vergleich der Kommunikationswege

In dieser Studie fand die Besprechung der ABPe sowohl direkt mit dem Arzt statt als auch über den Patienten mit dem Arzt, da einige Patienten eine Kontaktaufnahme mit dem behandelten Ärzten vonseiten des Projektapothekers nicht erlaubten. Beide Wege bieten sowohl Vor- als auch Nachteile, sodass diese unterschiedliche Handhabung der Kommunikation möglicherweise Hinweise darauf geben kann, welcher Informationsweg im Endeffekt sinnvoller war.

Ein großer Nachteil der Informationsweitergabe über den Patienten an den Arzt lag darin, dass es schnell zur Weitergabe von falschen oder unvollständigen Informationen kommen kann und dem Arzt damit die Gründe für die Intervention unklar bleiben. Es ist nicht sichergestellt, dass die Informationen des Apothekers in korrekter Weise vom Patienten an den Arzt weitergegeben werden, da dem Laien das Verständnis für

komplexe Zusammenhänge oft fehlt. Wichtige Informationen können so verloren gehen und die Grundlagen einer pharmakotherapeutischen Intervention zunichte gemacht werden. Der Arzt sieht keine Notwendigkeit in eine pharmazeutische Intervention, da ihm die Gründe dafür unklar bleiben. Aus diesem Grund spricht für die direkte Kommunikation zwischen Apotheker und Arzt, dass die Informationen nicht über Dritte gehen, sondern direkt diskutiert werden können und dass das Verhältnis zwischen dem Apotheker und dem Arzt gestärkt wird. Häufig ist diese interdisziplinäre Kooperation zwischen Apotheker und Arzt noch nicht auf dem Niveau, auf dem sie derzeit sein könnte beziehungsweise sein sollte. Nicht selten liegt es daran, dass Kompetenzen infrage gestellt werden und Ärzte fürchten, Verantwortungsbereiche abgeben zu müssen. Gerade aus diesem Grund ist es das Ziel, das gegenseitige Wissen über die Kompetenzen der jeweiligen Fachrichtungen zu erweitern. Denn nur eine gute interdisziplinäre Kooperation macht eine erhöhte Arzneimitteltherapiesicherheit für den Patienten möglich.

Für den Kommunikationsweg über den Patienten spricht das oft langjährige Vertrauensverhältnis zwischen dem Patienten und dem Arzt, sodass über diesen Informationsweg mehr arzneimittelbezogene Probleme gelöst werden können, da sie wahrscheinlich eher genannt werden.

Idealerweise sollte man den Informationsweg situationsbedingt abwägen. Ist die Kommunikation zwischen dem Apotheker und dem Arzt schwierig, so lässt sich ein arzneimittelbezogenes Problem mit höherer Wahrscheinlichkeit beheben, indem man den Weg über den Patienten wählt. Wenn Arzt und Apotheker eine gute Kommunikation miteinander pflegen, ist der Weg der direkten Information an den Arzt sicherer und besser, um Fehler zu vermeiden.

6.7 ABP-Klassifizierung mittels PIE-Doc®

Die Klassifizierung der arzneimittelbezogenen Probleme wurde mithilfe der PIE-Doc®-Kategorisierung vorgenommen. Das System wurde von Schaefer publiziert und ist mittlerweile in diverse Apothekenprogramme integriert.

Bei der Arzneimittelauswahl war es das größte Problem, dass keine Kategorie für eine fehlende Verordnung trotz vorhandener Indikation vorlag. Diese wurde dann vonseiten des Studienkoordinators ergänzt.

Schwieriger als die Klassifizierung nach PIE-Doc[®] war jedoch die Einordnung der arzneimittelbezogenen Probleme als nicht interventionsbedürftig oder interventionsbedürftig. Es fehlten in den meisten Fällen wichtige Informationen, z. B. Laborwerte, Elektrokardiogramme, um eine genaue Bewertung durchführen zu können. Aus diesem Grund wurden AbPe, bei denen keine genaue Bewertung aufgrund mangelnder Informationen möglich war, als interventionsbedürftige AbPe gewertet. Gerade bei der Einordnung der Interaktionen und Dosierungen wären Informationen, wie Laborwerte z. B. zur Nierenfunktion, von Vorteil gewesen.

Dennoch wurde versucht, innerhalb dieses Projektes alle Einordnungen, Klassifizierungen und Bewertungen möglichst einheitlich, objektiv und standardisiert durchzuführen, auch wenn bei der Beurteilung von arzneimittelbezogenen Problemen ein subjektiver Einfluss nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. Von Vorteil wäre eine zweite Einschätzung und Identifizierung von arzneimittelbezogenen Problemen durch einen weiteren Apotheker oder Arzt gewesen.

Zu Beginn der Studie wurde definiert, ab wann ein AbP nach einer Intervention als „behoben“ oder als „weiterhin vorhanden“ gilt. Wurde beispielsweise Amitriptylin als Antidepressivum verordnet, handelte es sich dabei zunächst um ein ABP, da das im Alter als potenziell unangemessen gilt. Nach dem Gespräch mit dem Patienten oder dem Arzt stellte sich jedoch heraus, dass bereits vorangegangene Versuche mit besser geeigneten Antidepressiva gescheitert waren, da diese keine genügende Wirksamkeit zeigten. In diesem Fall handelte es sich um ein ABP, das auch nach der Intervention weiterhin vorhanden war, bei dem jedoch eine weitere Intervention mit dem Arzt als nicht notwendig betrachtet wurde, da das Problem bereits bekannt war.

6.8 PIM-Listen

Um potenziell inadäquate Medikationen zu detektieren, wurden zwei verschiedene Listen zur Hilfe genommen: die Priscus-Liste und die STOPP-Kriterien. Die Priscus-Liste wurde für den deutschen Markt entwickelt und hat den entscheidenden Vorteil, Therapiealternativen oder Maßnahmen, falls das Arzneimittel dennoch verordnet wird, vorzuschlagen. Die STOPP-Kriterien sind zusammen mit den START-Kriterien ein geeignetes Instrument, um sowohl auf Über- als auch Unterverschreibungen aufmerksam zu machen. In einer Studie von Siebert et al. [97] konnte gezeigt werden, dass die Priscus-Liste den STOPP-Kriterien quantitativ unterlegen ist. Das kann

in dieser Studie nicht bestätigt werden. Hier zeigt sich eine leichte Überlegenheit der Priscus-Liste (0,35 PIM/Patient) gegenüber den STOPP-Kriterien (0,34 PIM/Patient).

Bei mehr als der Hälfte aller PIM handelte es sich in diesem Projekt laut der Priscus-Liste um Hypnotika/Sedativa und Antidepressiva. Bei den STOPP-Kriterien besteht mehr als die Hälfte aller PIMs aus Hypnotika/Sedativa und Neuroleptika. Benzodiazepine (inklusive der Z-Substanzen) machen zweifelsohne den größten Anteil aus und sind auch grundsätzlich als problematisch einzustufen, sodass man in jedem Fall über besser geeignete Alternativen nachdenke sollte.

Ein kleiner Unterschied fand sich bei den Antidepressiva, vor allem den Trizyklika wie Amitriptylin. Trizyklische Antidepressiva gehören zu den ältesten und neben den selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) am häufigsten verordneten Antidepressiva in Deutschland [112]. Aufgrund der unselektiven Wirkung der Trizyklika kommt es nicht selten zu anticholinergen UAWen, wie eingeschränkte Kognition, Obstipation oder Blasenfunktionsstörungen. Beide Listen, sowohl die Priscus-Liste als auch die STOPP-Kriterien, stufen Trizyklika als bedenklich ein, die STOPP-Kriterien jedoch mit einer Einschränkung (nur bei Vorliegen bestimmter Diagnosen wie Demenz, Glaukom, kardiale Erregungsleitungsstörungen, Obstipation, gestörtes Harnverhalten oder Prostatahyperplasie) sowie bei Kombinationen mit Opiaten oder Calciumkanalinhhibitoren. Die Priscus-Liste beruft sich im Falle von Amitriptylin auf zwei verschiedene Untersuchungen, die ein vermehrtes Auftreten von anticholinergen UAWen im Vergleich zu SSRIs zeigten [104,113]. Daher gilt laut Priscus Amitriptylin generell – und eben nicht indikationsabhängig eingeschränkt – als PIM. Das hat zur Folge, dass sich nach den STOPP-Kriterien möglicherweise weniger Trizyklika als PIMs detektieren lassen. In dieser Studie war es nicht der Fall, da bei Parkinson-Patienten das Risiko einer bestehenden Obstipation aufgrund der Erkrankung an sich erhöht ist und somit auch die Wahrscheinlichkeit, dass die Indikation Obstipation auch mit der Verordnung eines trizyklischen Antidepressivums vergesellschaftet ist und daher auch von der STOPP-Liste detektiert wird.

Eine weitere Gruppe der PIMs waren die Neuroleptika. Diese wurden durch die STOPP-Kriterien häufiger detektiert als durch die Priscus-Liste. Ein Grund dafür könnte sein, dass die STOPP-Kriterien eine Langzeitanwendung von Neuroleptika bei Morbus Parkinson generell ablehnen, da sie extrapyramidal motorische Symptome verursachen können. Jedoch haben diverse Studien gezeigt, dass zumindest von

den atypischen Neuroleptika kaum eine Gefahr von extrapyramidal motorischen Störungen ausgeht [114,115]. Daher sind atypische Neuroleptika wie Quetiapin und Clozapin leitliniengerechte Arzneistoffe zur Therapie von Psychosen bei Parkinson-Patienten [18]. Aufgrund der Gefahr einer Agranulozytose und Myokarditis unter einer Therapie mit Clozapin sollte jedoch dem Quetiapin der Vorzug gegeben werden [116]. Das ist auch der Grund, warum Clozapin auf der Priscus-Liste steht und Quetiapin nicht. Bei den Interventionen wurde daher immer darauf geachtet, dass Quetiapin die First-Line- Empfehlung war und Clozapin – zusammen mit einem strengen *Monitoring* – das Mittel der zweiten Wahl.

Des Weiteren sei genannt, dass ein START-Kriterium lautet, Levodopa bei Patienten mit Morbus Parkinson zu verordnen. Diese Empfehlung ist ebenfalls nicht leitliniengerecht, da man – die besonders schweren und früh beginnenden Verläufe ausgeschlossen – bei jungen Patienten (< 70 Jahre) idealerweise mit einem Dopaminagonisten startet. Die START-Kriterien gelten ab einer Altersgrenze von > 65 Jahren, was bedeutet, dass man pauschal alle Patienten zwischen 65 und 70 Jahren mit Levodopa therapieren müsste. Dies ist laut Leitlinie jedoch nicht empfehlenswert [18]. An diesem Beispiel wird auch deutlich, wie problematisch Altersgrenzen sein können. Sowohl in der Behandlung laut Leitlinie – in der die Betonung immer wieder auf das biologische Alter fällt, auch wenn dies nicht weiter definiert wird – als auch bei der Anwendung von PIM-Listen sollte nicht strikt das Geburtsdatum des Patienten über die Pharmakotherapie entscheiden, sondern die tatsächliche körperliche Verfassung des Patienten.

Auf Grund dieser Unterschiede in den PIM-Listen ist die unterschiedliche Anzahl an detektierten Arzneistoffen nicht verwunderlich. Aus einer Studie aus dem Jahr 2005 geht hervor, dass Patienten mit einer Polypharmazie (> 6 Arzneimittel) ein 1,9-fach höheres Risiko haben, ein PIM zu erhalten [117]. Basierend auf der Frage, ob ein statistischer Zusammenhang zwischen der Anzahl an Arzneimitteln und der Anzahl an PIMs besteht, wurde der Spearmans-Rho-Korrelationskoeffizient ermittelt. Zwischen der Anzahl der verordneten Arzneimittel pro Patient und der Häufigkeit eines PIMs wurde jedoch kein beziehungsweise nur ein geringer Zusammenhang festgestellt, der statistisch nicht signifikant ist ($r_s = 0,108$; $p = 0,608$; $n = 25$). Das sich hier keine statistisch eindeutige Korrelation zeigt, könnte an der geringen Fallzahl der Patienten liegen, die PIMs verordnet bekamen ($n = 25$).

6.9 Implementierung des Projektes in den Apothekenalltag

Medikationsanalyse und -management sind mittlerweile Bestandteile zahlreicher Projekte und Studien. In Bezug auf die vorhandenen Daten sind eine einfache und eine erweiterte Medikationsanalyse (2a) in der öffentlichen Apotheke bereits heute durchführbar [118]. Die umfassende Medikationsanalyse erfordert jedoch strukturelle Voraussetzungen, die bisher nur im stationären Bereich oder unter Studienbedingungen gegeben sind. Stellenweise gibt es auch bereits Projekte in Zusammenarbeit mit gesetzlichen Krankenversicherungen.

Grundsätzlich ist eine standardisierte und strukturierte Vorgehensweise sinnvoll, beginnend bei der Akquise von Patienten über die Medikationsanalyse bis hin zum Medikationsmanagement. Die Patientenakquise kann zum einen durch eine vollständig geführte Kundendatei erfolgen, in der z. B. alle Indikationen hinterlegt sind. Das wiederum erfordert eine geregelte Organisation, Strukturen, abgestimmte Prozesse, Instrumente sowie klare Zuständigkeiten. Das Personal im Handverkaufs-Bereich sollte Parkinson-Patienten, die sich für ein solches Medikationsmanagement eignen, anhand von bestimmten Charakteristika (äußeres Erscheinungsbild, verordnete Medikation) erkennen. Hierfür sollten Standards in Form von Standardarbeitsanweisungen (SOP) formuliert werden. Es müssen Voraussetzungen für die der Qualifikation der Fachkräfte in Form regelmäßigen Fort- und Weiterbildungen geschaffen werden, die den Anforderungen eines Medikationsmanagements gerecht werden. Des Weiteren ist die Infrastruktur in der Offizin von entscheidendem Wert: So muss für ein geeignetes Umfeld (abgetrennte Beratungsecke), ausreichend Zeit und geeignete Hilfsmittel (Internet, PC, Literatur) zur Durchführung und Dokumentation vorhanden sein. Außerdem ist es sinnvoll, die Ausführenden in der Kommunikation mit den Ärzten und Patienten zu schulen. Das Patientenwohl sollte stets im Vordergrund liegen, sodass Ziele zusammen mit dem Patienten formuliert werden sollten, die seine Bedürfnisse und Wünsche berücksichtigen. Ziel des Medikationsmanagements ist eine Optimierung der Ergebnisqualität, z. B. gemessen an einfachen Scores, insbesondere durch eine Optimierung des Medikationsprozesses.

6.10 Limitation und Potentiale der Studie

Im Gegensatz zu den beobachtenden Studien besitzen Interventionsstudien ein experimentelles Studiendesign, bei dem der Untersucher ein oder mehrere Merkmale

beeinflusst und die darauf folgende Veränderung misst. Die Vorteile einer Interventionsstudie liegen in der prospektiven Ausrichtung, die eine hohe Beweiskraft in Hinblick auf einen kausalen Zusammenhang zeigt.

Eine methodische Limitation der Studie könnte in der fehlenden Vergleichsgruppe liegen. Zur Verbesserung der Aussagekraft einer Interventionsstudie sollten die Studienteilnehmer zufällig (randomisiert) einer Interventions- und Kontrollgruppe zugeordnet werden. Die Randomisierung gewährleistet eine gleichmäßige Verteilung möglicher anderer Merkmale (bekannter und unbekannter), die das Krankheitsgeschehen und damit auch das *Outcome* beeinflussen können. Dies war aufgrund ethischer Einschränkungen nicht möglich.

Ferner könnte die Rekrutierung der Patienten über den Selbsthilfe-Verband einen Selektionsbias darstellen, da die Teilnehmer einer Selbsthilfe-Gruppe oft besser informiert sind und auch die Therapie davon profitieren kann (Kap. 6.1). Wären die Teilnehmer weniger gut informiert gewesen, so hätte sich der Effekt der Interventionen noch deutlicher zeigen können.

Eine große Schwierigkeit bestand darin, die AbPe zu kategorisieren. Die Einteilung der AbPe in interventionsbedürftig oder nicht interventionsbedürftig wurden von einem Apotheker festgelegt. Auch wenn für das Vorgänger-Modell (PI-Doc®) eine bedeutende Interrater-Übereinstimmung für die Hauptkategorien ($\kappa = 0,68$) und eine mittelmäßige Übereinstimmung für die Subkategorien ($\kappa = 0,58$) ermittelt wurde, sollte zukünftig eine Interrater-Reliabilität ermittelt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen eine signifikante Verbesserung messbarer Zielgrößen für die Optimierung der ambulanten Arzneimittelversorgung von Parkinsonpatienten durch pharmazeutisches Management. Die Arbeit liefert somit neue wissenschaftliche Erkenntnisse auf einem praxisnahen und bisher nahezu unerschlossenen Forschungsfeld.

6.11 Ausblick

Durch diese Untersuchung konnte gezeigt werden, dass ein Medikationsmanagement von Parkinson-Patienten durch einen Apotheker durchführbar ist, die Anzahl an arzneimittelbezogenen Problemen reduziert und die Pharmakotherapie leitliniengerecht angepasst werden kann. Die Ergebnisse zeigen, dass eine dauerhafte Einbin-

dung eines Apothekers in die Durchführung und Bewertung der Pharmakotherapie sinnvoll ist.

Für einen Transfer des Medikationsmanagements in die öffentliche Apotheke bedarf es qualifizierten Personals zur Durchführung eines MTM und der Bewertung und Optimierung der Pharmakotherapie. Durch die Einführung von Weiterbildungsmaßnahmen durch die Apothekerkammern sind wichtige und notwendige Strukturen zur Durchführung bereits geschaffen (Apo-AMTS der Apothekerkammer Westfalen-Lippe [119]). Außerdem wäre es wünschenswert, sich einen Einblick in andere medizinische Fachbereiche zu verschaffen, indem beispielsweise Fortbildungsangebote der Ärztekammern besucht werden.

Die Durchführung von Medikationsmanagements wird sowohl vonseiten der Patienten als auch zum Teil von den Ärzten befürwortet. Eine Erweiterung der Dienstleistungen in der öffentlichen Apotheke durch Medikationsmanagements im Gegensatz zur einmaligen Medikationsanalyse macht auf jeden Fall Sinn. In Zukunft empfiehlt es sich, das Personal für die Durchführung eines MTM entsprechend auszubilden und aufzustocken.

Eine Arzneimitteltherapie entsprechend evidenzbasierten Handlungsempfehlungen ist eine relevante Kenngröße für die Optimalität der Arzneimittelversorgung [120]. Wissenschaftliche Auswertungen haben gezeigt, dass eine Arzneimitteltherapie nach klinischen Leitlinien für bestimmte Indikationen die medizinische Versorgung der Patienten verbessern kann [121,122].

Um die Kommunikation zwischen Arzt und Apotheker stetig zu verbessern, sollte das Vorgehen einer pharmazeutischen Betreuung auf Nachhaltigkeit gebaut werden, um so die fehlende Akzeptanz des Apothekers als Arzneimittelspezialisten einzudämmen. Erfahrungsgemäß wird bei jungen Ärzten die pharmazeutische Unterstützung als hilfreich und positiv angesehen, sodass in Zukunft auch ein Umdenken zu erwarten ist. Ein Medikationsmanagement sollte weit über die Grenzen eines Interaktionschecks hinausgehen und der Apotheker als Fachmann in jeglichen pharmakotherapeutischen Fragestellungen gesehen werden.

7 Zusammenfassung

Das Projekt verfolgte die Absicht, zu untersuchen, ob und in welchem Maße ein Medikationsmanagement bei Parkinson-Patienten sinnvoll und durchführbar ist. Im Vordergrund dieses Projektes standen neben der Verbesserung der Lebensqualität der Patienten auch die Identifikation, Vermeidung und Lösung nicht leitlinienkonformer Verordnungen, inadäquater Arzneimittel und arzneimittelbezogener Probleme durch eine Optimierung der Pharmakotherapie.

In der Studie wurden zunächst allgemeine Charakteristika analysiert und in einer anschließenden Interventionsstudie die Pharmakotherapie optimiert. Bei dem Patientenkollektiv in dieser Studie handelt es sich mit einem medianen Alter von 73 Jahren (53–88 Jahre) zum Großteil um geriatrische Patienten. Die Teilnehmer nahmen im Median 7 verschiedene Arzneistoffe ein, was das Risiko für ein Auftreten arzneimittelbezogener Probleme steigert und eine Intervention erforderlich macht [123]. Das mittlere H-Y-Stadium lag im Median bei 2.5, wobei alle Stadien vertreten waren. Neben der Diagnose Parkinson fanden sich typische Begleiterkrankungen wie Schlafstörungen, Depressionen, Blasenfunktionsstörungen, Psychosen und Obstipation. Der *Medication Adherence Rating Scale* (MARS) zeigte eine überdurchschnittlich gute Adhärenz. Das ist darauf zurückzuführen, dass die Studienteilnehmer überwiegend einer Selbsthilfegruppe angeschlossen waren.

7.1 Veränderung der UPDRS und der MDS-UPDRS

Es konnte gezeigt werden, dass ein strukturiertes Medikationsmanagement eine signifikante Verbesserung messbarer Zielgrößen für die Optimierung der Arzneimittelversorgung von Parkinson-Patienten darstellt. Die UPDRS verbesserte sich signifikant um einen Punkt ($p < 0,05$) und die MDS-UPDRS sogar signifikant um 2 Punkte ($p < 0,05$). Durch den verbesserten Allgemeinzustand sind die Patienten auf weniger fremde Hilfe angewiesen und die Wahrscheinlichkeit für stationäre Einweisungen wird reduziert, was auch eine Kostenersparnis bedeutet.

7.2 Anzahl nicht leitlinienkonformer Verordnungen

Die Überprüfung der leitlinienkonformen Verordnungen erbrachte keinen erhöhten Interventionsbedarf. Obwohl fast alle Patienten mit einem Alter von unter 70 Jahren

mit Levodopa behandelt, hat sich durch die Anamnese der Patienten herausgestellt, dass diese zu Beginn der Erkrankung mit einem Dopaminagonisten behandelt wurden, dieser aber im Verlauf der Erkrankung keine ausreichende Wirkung gezeigt hat und daher ein Levodopa-Präparat unumgänglich war.

7.3 Anzahl inadäquater Arzneimittel

Die Priscus-Liste half bei der Detektion inadäquater Medikation für die Studienteilnehmer. Insgesamt wurden 32 Arzneistoffe gefunden, die laut der Priscus-Liste als PIM gelten. 59 Patienten erhielten keinen Arzneistoff dieser Liste, 17 Patienten bekamen einen Arzneistoff und 7 Patienten zwei Arzneistoffe der Priscus-Liste verordnet. Es gab keinen Teilnehmer, der mehr als zwei Arzneistoffe dieser Liste einnahm. Insgesamt konnten von den 32 Priscus-Arzneistoffen 15 eliminiert werden.

Die STOPP-Kriterien dienen ebenfalls dazu, potenziell inadäquate Arzneimittel für geriatrische Patienten zu detektieren. Demgegenüber stehen die START-Kriterien, die den Arzt auf eine Unterverschreibung hinweisen sollen. Am häufigsten war bei den STOPP-Kriterien die Langzeiteinnahme von Neuroleptika zu finden (11), welche sich aber auf Grund der Begleiterkrankung nicht vermeiden lässt und hier als unbedeutend eingestuft wurde, da es sich in allen Fällen um leitlinienkonforme Neuroleptika, also Clozapin und Quetiapin, handelte. Insgesamt wurden durch die START-Kriterien 29 Unterverschreibungen gefunden. Sehr häufig wurde eine fehlende Statintherapie bei Zustand nach koronarer, zerebraler oder peripherer Gefäßkrankheit gefunden, wenn der Patient den normalen Tätigkeiten des Lebens nachgehen kann und eine Lebenserwartung von mindestens 5 Jahren bestand (8). Fast genauso häufig wurden ACE-Hemmer bei chronischer Herzinsuffizienz nicht verordnet (6).

7.4 Anzahl der arzneimittelbezogenen Probleme

Arzneimittelbezogene Probleme wurden mithilfe des PIE-Doc[®]-Systems klassifiziert. Dabei wurde der Verdacht bestätigt, dass bei den Parkinson-Patienten eine Unterordnung vorliegt, da 35,6 % aller Probleme mit der Arzneimittelauswahl auf eine fehlende Verschreibung zurückzuführen sind, obwohl eine Indikation vorhanden ist. Den größten Anteil daran hatte eine fehlende Versorgung mit Laxantien (46,9 %) und Mitteln gegen Blasenfunktionsstörungen (15,6 %).

In der Kategorie der Dosierungsprobleme wurden 18 Dosierungsfehler detektiert, wovon falsche Dosierungsintervalle am häufigsten waren (66,7 %). Dabei handelte es sich hauptsächlich um Dosierungsintervalle von Parkinson-Mitteln, wie Levodopa (45,5 %) und Amantadin (27,3 %). Beim Levodopa waren die Intervalle oft ungleichmäßig über den Tag verteilt, sodass es zu Wirkungsfluktuationen kam. Amantadin wurde in diesen Fällen immer am Abend gegeben, was wegen der belebenden Wirkung ungünstig für das Schlafverhalten ist.

Mithilfe der ABDA-Datenbank wurden insgesamt 95 Interaktionen gefunden. Davon fielen die meisten in die Kategorie „Überwachung beziehungsweise Anpassung nötig“ (34,4 %), „schwerwiegende Folgen möglich – vorsichtshalber kontraindiziert“ (27,8 %) und „vorsichtshalber überwachen“ (25,5 %). Da 46 % der Monographien der ABDA-Datenbank mit der Klassifikation Schweregrad 3 („schwerwiegende Folgen möglich – vorsichtshalber kontraindiziert“) versehen sind, ist es nicht verwunderlich, dass hier auch viele Interaktionen zu finden sind.

Bei der Kategorisierung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWen) wurde deutlich, dass kein Studienteilnehmer eine dopaminerge Therapie erhält, ohne eine behandlungsbedürftige UAW zu entwickeln. Es war nicht möglich, die UAWen einer bestimmten Substanzklasse der Antiparkinson-Mittel zuzuordnen, da die Therapie auf eine Regulierung des Dopaminspiegels abzielt, die auch andere Transmitter beeinflusst. Kein Patient erhielt eine Monotherapie, die eine eindeutige Zuordnung der UAWen gewährleisten kann.

Von den insgesamt 119 interventionsbedürftigen AbPen konnten 105 als „behoben“ gekennzeichnet werden. Am häufigsten wurde ein zusätzliches Arzneimittel begonnen oder ein Arzneimittel wurde gewechselt. Die hohe Anzahl an Neuverordnungen ist somit eine Reaktion auf die schon vielfach angesprochene Unterversorgung der Parkinson-Patienten gerade in Bezug auf die Therapie der Begleiterkrankungen.

Literaturverzeichnis

- 1 World Health Organisation. International Classification of Diseases (ICD). <http://apps.who.int/classifications/icd/icd10updates/en/index.html>. Letzter Zugriff am 13.01.2015.
- 2 Russ H, Henning K, Eckhardt H, Przuntek H. Neurotoxischer Effekt von 1-Methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridin (NMPTP) auf das nigrostriatale System und protektiver Effekt des 1-Tertiärbutyl-4, 4-diphenylpiperidin (Budipin). *Kardiovaskuläre Erkrankungen und Nervensystem Neurotoxikologie Probleme des Hirntodes*. Springer Verlag, Berlin. 1985, 420-423.
- 3 Vieregge P. Pestizidexposition und Parkinson-Syndrom. *Der Nervenarzt*. 2002, 73: 982-989.
- 4 Van den Eeden SK, Tanner C, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *American Journal of Epidemiology*. 2003, 157: 1015-1022.
- 5 Gerlach M, Reichmann H, Riederer P. *Die Parkinson-Krankheit: Grundlagen, Klinik, Therapie*. Springer Verlag, Berlin. 2007.
- 6 Storch A, Jost WH, Vieregge P, Spiegel J, Greulich W, Durner J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial on symptomatic effects of coenzyme Q10 in Parkinson disease. *Archives of Neurology*. 2007, 64: 938-944.
- 7 Stamelou M, Reuss A, Pilatus U, Magerkurth J, Niklowitz P, et al. Short-term effects of coenzyme Q10 in progressive supranuclear palsy: a randomized, placebo-controlled trial. *Movement Disorders*. 2008, 23: 942-949.
- 8 Kim JH, Auerbach JM, Rodríguez-Gómez JA, Velasco I, Gavin D, et al. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. *Nature*. 2002, 418: 50-56.
- 9 Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, et al. Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997, 276: 2045-2047.
- 10 Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, et al. α -Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science*. 2003, 302: 841-841.

- 11 Olanow CW, Brundin P. Parkinson's Disease and Alpha Synuclein: Is Parkinson's Disease a Prion-Like Disorder?. *Movement Disorders*. 2013, 28: 31-40.
- 12 Schneeberger A, Mandler M, Mattner F, Schmidt W. Vaccination for Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2012, 18: 11-13.
- 13 Ulusoy A, Rusconi R, Pérez-Revuelta BI, Musgrove RE, Helwig M, et al. Caudo-rostral brain spreading of α -synuclein through vagal connections. *EMBO Molecular Medicine*. 2013, 5: 1119-1127.
- 14 Li WJ, Jiang H, Song N, Xie JX. Dose- and time-dependent α -synuclein aggregation induced by ferric iron in SK-N-SH cells. *Neuroscience Bulletin*. 2010, 26: 205-210.
- 15 Levin J, Högen T, Hillmer A, Bader B, Schmidt F, Kretzschmar H, et al. Generation of ferric iron links oxidative stress to α -synuclein oligomer formation. *Journal of Parkinson's Disease*. 2011, 1: 205-216.
- 16 Pichler I, Fabiola Del Greco M, Gögele M, Lill CM, Bertram L, et al. Serum iron levels and the risk of Parkinson disease: a mendelian randomization study. *PLOS Medicine*. 2013, 10: e1001462.
- 17 Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees, AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1992, 55: 181-184.
- 18 Deutsche Gesellschaft für Neurologie. 2Sk-Leitlinie Parkinson-Syndrome Diagnostik und Therapie. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010l_S2k_Parkinson-syndrome_Diagnostik_Therapie_2012_verlaengert.pdf. Letzter Zugriff am 28.07.2015.
- 19 Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967, 17: 427-442.
- 20 Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2002, 17: 867-876.
- 21 Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, et al. Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force Movement Disorder Society-sponsored re-

vision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*. 2008, 23: 2129-2170.

22 Rose O, Friedland K. *Angewandte Pharmakotherapie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart. 2014.

23 Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*. 2004, 351: 2498-2508.

24 Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain*. 2000, 123: 2297–305.

25 Kish SJ, Shannak K, Hornykiwicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. 1988, 318: 876-880.

26 Schulz S. Beurteilung der Response auf die orale Gabe von schnell löslichem Madopar LT 125 bei Parkinson-Patienten: Korrelation von Pharmakokinetik und der feinmotorischen Leistungsfähigkeit. *Dissertationsschrift, Ruhr- Universität Bochum*. 2007.

27 López Lozano JJ, Moreno Cano R. Preparation of a levo dopa/carbidopa solution in ascorbic acid (citridopa) and chromatographic and electrochemical assessment of its stability over 24 hours. *Neurologia*. 1995, 10: 155-158.

28 Fachinformation Madopar® Depot. Stand Dezember 2013.

29 Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Annals of Neurology*. 2010, 68: 18-27.

30 Deane KHO, Spieker S, Clarke CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004, 4:CD004554.

31 Agid Y, The Entacapone to Tolcapone Switch Study Investigators. Entacapone to tolcapone switch: Multicenter double-blind, randomized, active-controlled trial in advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2007, 22:14-19.

- 32 Homann CN, Wenzel K, Suppan K, Ivanic G, Kriechbaum N, et al. Sleep attacks in patients taking dopamine agonists: review. *British Medical Journal*. 2002, 32: 1483-1487.
- 33 Castro-Caldas A, Delwaide P, Jost W, Merello M, Williams A, et al. The Parkinson- Control study: a 1-year randomized, double-blind trial comparing pramipexole (150 mg/day) with bromocriptine (25 mg/day) in early combination with levodopa in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2006, 21: 500–509.
- 34 Barone P, Scarzella L, Marconi R, Antonini A, Morgante L, et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multi-center parallel-group randomized study. *Journal of Neurology*. 2006, 253: 601-607.
- 35 Barone P. Treatment of depressive symptoms in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*. 2011, 18: 11-15.
- 36 Butzer JF, Silver D, Sahs AL. Amantadine in Parkinson's disease. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study with long-term follow-up. *Neurology*. 1975, 25: 603-606.
- 37 Crosby NJ, Deane K., Clarke CE. Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003, 2:CD003467.
- 38 Fachinformation Amantadin-ratiopharm. Stand März 2014.
- 39 Spieker S, Breit S, Klockgether T, Dichgans J. Tremorolytic activity of budipine in Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology*. 1999, 22:115-159.
- 40 Fachinformation Parkinsan®. Stand Mai 2013.
- 41 Jost WH, Klasser M, Reichmann H. Rasagiline in daily clinical use. Results of a treatment study of Parkinson patients with a combination treatment. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*. 2008, 76: 594-599.
- 42 Jost WH., Friede M, Schnitker J. Indirekte Metaanalyse randomisierter plazebo-kontrollierter klinischer Studien zu Rasagilin und Selegilin in der symptomatischen Behandlung der Parkinson-Krankheit. *Aktuelle Neurologie*. 2011, 38: 242-252.
- 43 Fernandez HH, Chen JJ. Monoamineoxidase-B inhibition in the treatment of Parkinson's disease. *Pharmacotherapy*. 2007, 27: 174-185.

- 44 Lees AJ. Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. *British Medical Journal*. 1995, 311: 1602-1607.
- 45 Ferreira JJ, Neutel D, Mestre T, Coelho M, Rosa M, et al. Skin cancer and Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2010, 25: 139-148.
- 46 Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *The Lancet Neurology*. 2010, 9: 581-591.
- 47 Hussian G, Manyam BV. *Mucuna pruriens* proves more effective than L-DOPA in Parkinson's disease animal model. *Phytotherapy Research*. 1997, 11:419-423.
- 48 Katzenschlager R, Evans A, Manson A, Patsalos PN, Ratnaraj N, et al. *Mucuna pruriens* in Parkinson's disease: a double blind clinical and pharmacological study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2004, 75: 1672-1677.
- 49 Okuda K, Kotake Y, Ohta S. Parkinsonism preventing activity of 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives in C57BL mouse in vivo. *Brain Research*. 2005, 1033: 143-150.
- 50 Longhi JG, Perez E, Lima JJD, Cândido LMB. In vitro evaluation of *Mucuna pruriens* (L.) DC. antioxidant activity. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011, 47: 535-544.
- 51 Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology*. 2009, 72: 886-892.
- 52 Weintraub D, Morales KH, Moberg PJ, Bilker WB, Balderston C, et al. Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis. *Movement Disorders*. 2005, 20: 1161-1169.
- 53 Emre M, Aarsland D, Albanese A. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. 2004, 351: 2509-2518.

- 54 Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destée A, Tolosa E, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2010, 9: 969-977.
- 55 Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. 1999, 340: 757-763.
- 56 Morgante L, Epifanio A, Spina E, Di Rosa AE, Zappia M, et al. Quetiapine versus clozapine: a preliminary report of comparative effects on dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurological Science*. 2002, 23: 89-90.
- 57 Witt K, Reiff J, Deuschl G. Die Therapie medikamenteninduzierter psychotischer Symptome beim Morbus Parkinson. *Aktuelle Neurologie*. 2004, 31: 361-365.
- 58 Zhao Y, Shen L, Ji HF. Osteoporosis risk and bone mineral density levels in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Bone*. 2013, 52: 498-505.
- 59 Dachverband Osteologie. Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen- Langfassung. *Osteologie*. 2009, 18:304-28.
- 60 Nowack R. Prophylaxe von bakteriellen Infektionen mit Cranberrysaft - Wirkprinzip und Evidenz. *Erfahrungsheilkunde*. 2007, 56: 525-533.
- 61 Leopold NA, Polansky M, Hurka MR. Drug adherence in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2004, 19: 513-517.
- 62 Roughead EE, Semple SJ, Vitry AI. Pharmaceutical care services: a systematic review of published studies, 1990 to 2003, examining effectiveness in improving patient Outcomes. *International Journal of Pharmacy Practice*. 2005, 13: 53-70.
- 63 Geschäftsbereich Arzneimittel der ABDA. Grundsatzpapier zur Medikationsanalyse und zum Medikationsmanagement, Überblick über die verschiedenen Konzepte zur Medikationsanalyse und zum Medikationsmanagement als apothekerliche Tätigkeit. Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, Berlin. Stand 24. Juni 2014.
- 64 World Medical Association (WMA). Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, 2000 (updated at 53rd WMA General Assembly, Washington, DC, USA, 2002).

- 65 Gola P, Schomerus R, Klug C. BDSG: Bundesdatenschutzgesetz. CH Beck, München. 2007.
- 66 Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods*. 2009, 41: 1149-1160.
- 67 Schwabe U. ATC-Code: Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation für den deutschen Arzneimittelmarkt. Wissenschaftliches Institut der AOK, Bonn. 1995.
- 68 Brooks D, Agid Y, Eggert K, Widner H, Østergaard K, Holopainen A. Treatment of end-of-dose wearing-off in Parkinson's disease: Stalevo® and levodopa/DDCI given in combination with Comtess®/Comtan® provide equivalent improvements in symptom control superior to that of traditional levodopa/DDCI treatment. *European Neurology*. 2005, 53: 197-202.
- 69 Stibe CMH, Kempster PA, Lees AJ, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in parkinsonian on-off oscillations. *The Lancet*. 1998, 331: 403-406.
- 70 Zhao YJ, Wee HL, Chan YH, Seah SH, Au W, et al. Progression of Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr stage transition times. *Movement Disorders*. 2010, 25: 710-716.
- 71 Hunt AL, Sethi KD. The pull test: a history. *Movement Disorders*. 2006, 21: 894-899.
- 72 Siderowf A, McDermott M, Kieburtz K, Blindauer K, Plumb S, et al. Test-retest reliability of the unified Parkinson's disease rating scale in patients with early Parkinson's disease: results from a multicenter clinical trial. *Movement Disorders*. 2002, 17: 758-763.
- 73 Pelissier J, Benaim C, Bonin-Koang KY, Castelnovo G, Perennou D. Assessment of idiopathic Parkinson's disease in physical medicine and rehabilitation. *Annales de readaptation et de medecine physique: revue scientifique de la Societe francaise de reeducation fonctionnelle de readaptation et de medecine physique*. 2005, 341-345.
- 74 Schwab JF, England AC. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. *Third Symposium on Parkinson's Disease*. Edinburgh: Livingston. 1969, 152-157.

- 75 Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE). Drug-Related Problems - Definition. <http://www.pcne.org/sig/drp/drug-related-problems.php>. Letzter Zugriff am 22.09.2014.
- 76 Schaefer M. Discussing basic principles for a coding system of drug-related problems: the case of PI-Doc. *Pharmacy World and Science*. 2002, 24: 120-127.
- 77 Europe, Pharmaceutical Care Network. PCNE Classification for drug-related problems V5. 2011.
- 78 Ganso M, Areschin S, Lange P. Reliability of classification systems for pharmaceutical interventions. *Krankenhauspharmazie*. 2007, 28: 273-283.
- 79 Holt S, Schmiedl S, Thürmann P. Potentially inappropriate medications in the elderly: the Priscus list. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2010, 107: 543.
- 80 Gallegher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (screening tool of older person's prescriptions) and START (screening tool to alert doctors to right treatment). Consensus validation. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2008, 46: 72-83.
- 81 Barry P, Gallagher P, Ryan C, O'Mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment) an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age and Ageing*. 2007; 36: 632-638.
- 82 Sabaté E, WHO Adherence to Long Term Therapies Project, Global Adherence Interdisciplinary Network, World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization, Genf. 2003.
- 83 Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophrenia Research*. 2000, 42: 241-247.
- 84 Gray R, Wykes T, Gournay K. From Compliance to concordance: a review of the literature on interventions to enhance Compliance with antipsychotic medication. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nurses*. 2002, 9: 277-284.
- 85 Samsa GP, Hanlon JT, Schmader KE, Weinberger M, Clipp EC, et al. A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of

clinimetric properties including content validity. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1994, 47: 891-896.

86 Bortz J, Lienert GA, Boehnke K. *Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik*, 3. Auflage. Springer Verlag, Berlin. 2008: 256,259.

87 Högl BTC, Wetter C, Trenkwalder C. Pathophysiologie, Klinik und Therapie von Schlafstörungen beim Morbus Parkinson. *Der Nervenarzt*. 2001, 72: 416-424.

88 Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacharjee S, Nathan RN, et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000, 54: 1596-1603.

89 Byrne KG, Pfeiffer R, Quigley EMM. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1994, 19: 11-16.

90 Hammer HF, Steyer GE, Volc D. Obstipation bei Morbus Parkinson und anderen neurologischen Erkrankungen. *JATROS Neurologie und Psychiatrie*. 2001, 9: 40-42.

91 Moser A, Hagenah J, Kömpf D. Halluzinationen beim Morbus Parkinson. *Der Nervenarzt*. 2003, 74: 376-386.

92 Mollova N. Prävalenz der Osteoporose bei Patientinnen mit Morbus Parkinson. *Dissertationsschrift, Eberhard Karls Universität Tübingen*. 2014.

93 Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaft e.V. S3-Leitlinie: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. 2006.

94 Schröder S, Martus P, Odin P, Schaefer M. Drug-related problems in Parkinson's disease: the role of community pharmacists in primary care. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2011, 33: 674-682.

95 Mahoney FI. Functional evaluation: the Barthel index. *Maryland State Medical Journal*. 1965, 14: 61-65.

96 Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatrics*. 2008, 8: 24.

- 97 Siebert S, Elkeles B, Hempel G, Kruse J, Smollich M. Die Priscus-Liste im klinischen Test: Praktikabilität und Vergleich mit internationalen PIM-Listen. Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie. 2013, 46: 35-47.
- 98 Böhme K, Grandt D, Kossow S, Niebling W. Die Priscus-Liste – Prävalenz von potentiell altersinadäquater Medikation in Alten- und Pflegeheimen. <http://www.egms.de/static/en/meetings/fom2011/11fom005.shtml>. Letzter Zugriff am 01.12.2014.
- 99 Landi F, Onder G, Cesari M, Barillaro C, Russo A, et al. Psychotropic medications and risk for falls among community-dwelling frail older people: an observational study. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2005, 60: 622-626.
- 100 Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. British Medical Journal. 2005, 331: 1169.
- 101 Alvir JMJ, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis-incidence and risk factors in the United States. New England Journal of Medicine. 1993, 329: 162-167.
- 102 Katz IR, Sands LP, Bilker W, Di Filippo S, Boyce A, et al. Identification of medications that cause cognitive impairment in older people: the case of oxybutynin chloride. Journal of the American Geriatrics Society. 1998, 46: 8-13.
- 103 Ray WA, Griffin MR, Schaffner W, Baugh DK, Melton LJ. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. New England Journal of Medicine. 1987, 316: 363-369.
- 104 Hutchinson DRA. A double-blind comparison of paroxetine and amitriptyline in elderly depressed community patients. Abstract from Proceedings of 17th CINP Congress, Kyoto. 1990, 10-14.
- 105 Andresen V, Enck P, Frieling T, Herold A, Ilgenstein P, et al. S2k-Leitlinie Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2013, 51: 651-672.

- 106 Mynors G, Jenkinson C, MacNeill V, Balcon R. A pilot evaluation of specialist community pharmacy services for patients with Parkinson's Disease. *Pharmaceutical Journal*. 2007, 278: 709-712.
- 107 Lee MA, Prentice WM, Hildreth AJ, Walker RW. Measuring symptom load in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Disorders*. 2007, 13: 284-289.
- 108 Vogel G. Management von Arzneimittelinteraktionen in der öffentlichen Apotheke. Dissertationsschrift, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. 2012.
- 109 Schrag A, Dodel R, Spottke A, Bornschein B, Siebert U, et al. Rate of clinical progression in Parkinson's disease. A prospective study. *Movement Disorders*. 2007, 22: 938-945.
- 110 Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Archives of Neurology*. 2004, 61: 561.
- 111 Schröder S, Martus P, Odin P, Schaefer M. Impact of community pharmaceutical care on patient health and quality of drug treatment in Parkinson's disease. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2012, 34: 746-756.
- 112 Schwabe U, Paffrath D, Lohse MJ, Müller-Oerlinghausen B. Hypnotika und Sedativa. *Arzneiverordnungs-Report 2012: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. 2012, 653-668.
- 113 Kyle CJ, Petersen HEH, Overø KF. Comparison of the tolerability and efficacy of citalopram and amitriptyline in elderly depressed patients treated in general practice. *Depression and Anxiety*. 1998, 8: 147-153.
- 114 Farde L, Nordström A L, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G . Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects. *Archives of General Psychiatry*. 1992, 49: 538-544.
- 115 Claghorn J, Honigfeld G, Abuzzahab SR FS, Wang R, Steinbook R, et al. The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1987, 7: 377-384.

- 116 Müller- Spahn F, Kurtz G. Blutbildveränderungen und andere schwerwiegende UAWen unter Clozapintherapie. Clozapin Pharmakologie und Klinik eines atypischen Neuroleptikums. Springer Verlag, Berlin. 1994, 75-89.
- 117 Fialova D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jónsson PV, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. Journal of the American Medical Association. 2005, 293: 1348-1358.
- 118 Eickhoff C, Schulz M. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in Germany. Annual of Pharmacotherapy. 2006, 40: 729-735.
- 119 Hempel G, Schwalbe O, Waltering I. Praxis- Konzept aus Westfalen. Pharmazeutische Zeitung. 2013, 43.
- 120 Jopp R. Das Internet als Datenquelle zur Identifikation, Erhebung und Analyse arzneimittelbezogener Patientenfragen. Dissertationsschrift, Humboldt- Universität Berlin. 2002.
- 121 Tanenbaum SJ. Improving the quality of medical care: the normativity of evidence-based performance standards. Theoretical Medicine and Bioethics. 2012, 33: 263-277.
- 122 Wollersheim H, Burgers J, Grol R. Clinical guidelines to improve patient care. Netherland Journal of Medicine. 2005, 63:188-192.
- 123 Westerlund T, Almarsdottir AB, Melander A. Drug-related problems and pharmacy interventions in community practice. International Journal of Pharmaceutical Practise. 1999, 7: 40-50.

Anlagen

Anlage 1-Patienteninformation	147
Anlage 2-Medikationsplan	148
Anlage 3-Einverständniserklärung.....	148
Anlage 4-Datenbank Stammblatt.....	150
Anlage 5-Medikationsplan	151
Anlage 6-Unified Parkinson's Disease Rating Scale.....	152
Anlage 7-Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale .	163
Anlage 8-STOPP-Kriterien (<i>Screening Tool for Older Persons' inappropriate Prescriptions</i>).....	185
Anlage 9-START-Kriterien (<i>Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment</i>)	191
Anlage 10-PIE-Doc® Klassifizierung (Version Mai 2007).....	193

Anlage 1-Patienteninformation



Patienteninformation

zur Mitwirkung an der Studie im Rahmen einer Doktorarbeit
„Optimierung der Pharmakotherapie durch intensive Pharmazeutische Betreuung von
Patienten mit Morbus Parkinson in der öffentlichen Apotheke“

Sehr geehrte Damen und Herren,

als Mitarbeiterin bei apotheke-rose.de werde ich im Rahmen meiner Doktorarbeit in Zusammenarbeit mit der Westfälischen-Wilhelms-Universität zu Münster unter der Leitung von Prof. Dr. Georg Hempel untersuchen, inwieweit sich eine intensive Betreuung durch die öffentliche Apotheke auf die Lebensqualität von Patienten mit Parkinson auswirkt.

Ziel der Studie ist es die Medikamente, die Sie erhalten, von der Einnahme her zu optimieren, Wechselwirkungen zwischen den Medikamenten zu überprüfen und so Ihre Therapie zu verbessern und damit auch Ihre Lebensqualität.

Wichtig: Für Sie ändert sich nichts, Sie gehen weiterhin zu Ihrem Arzt und bestellen die Medikamente in Ihrer Apotheke. Sofern wir im Rahmen der Studie wissenschaftliche Vorschläge zur Optimierung der Therapie haben, würden wir diese Ihrem Arzt vorschlagen.

Es fallen auch keine Kosten für Sie an, da die Studie von der Apothekerstiftung Westfalen-Lippe gefördert wird. Außerdem werden Ihre Daten nur für wissenschaftliche Zwecke in anonymisierter Form verwendet und nicht an Dritte weitergegeben.

Insgesamt können Sie nur profitieren und ich würde mich freuen, wenn Sie teilnehmen.

Haben Sie Interesse? Dann senden Sie bitte die beiliegende Einverständniserklärung und den umseitigen Medikationsbogen ausgefüllt an mich zurück und ich werde dann bei Bedarf Kontakt zu Ihnen aufnehmen.

Martina Henrichsmann
Apothekerin

PS: Weitere Fragen zu dieser Studie beantworte ich Ihnen gerne unter:
martina.henrichsmann@uni-muenster.de oder telefonisch unter 02551/7048952.

Anlage 3-Einverständniserklärung



Einverständniserklärung

zur Mitwirkung an der Studie im Rahmen einer Doktorarbeit
„Optimierung der Pharmakotherapie durch intensive Pharmazeutische Betreuung von
Patienten mit Morbus Parkinson in der öffentlichen Apotheke“

Ich wurde von der verantwortlichen Person, Martina Henrichsmann, für die oben genannte Studie vollständig aufgeklärt. Ich habe das Informationsschreiben gelesen und verstanden. Aufgetretene Fragen wurden mir verständlich und vollständig beantwortet und ich hatte ausreichend Zeit, Fragen zu stellen. Ich habe mich freiwillig zur Teilnahme an dieser Studie entschieden. Ich wurde darüber informiert, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass dadurch Nachteile für mich entstehen.

Mir ist bekannt, dass meine Daten anonym gespeichert und ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden.

Eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einverständniserklärung behalte ich bei meinen Unterlagen. Das Original verbleibt bei Martina Henrichsmann.

Name: _____

Vorname: _____

Straße, Hausnr.: _____

PLZ, Ort: _____

Geburtsdatum: _____

Telefon: _____

Emailadresse: _____

Ort, Datum

Unterschrift

Anlage 5-Medikationsplan

Pharmazeutische Betreuung von Parkinsonpatienten

Medikation

ID AM-Nr FAM VO-Datum abgesetzt am ATC-Wirkstoff ATCCode Dosierung morgens mittags abends zur Nacht bei Bedarf Indikation? Bemerkung

AM-Nr	FAM	VO-Datum	abgesetzt am	ATC-Wirkstoff	ATCCode	Dosierung	morgens	mittags	abends	zur Nacht	bei Bedarf	Indikation	Indikation?	Bemerkung

Navigationbereich

Stammdaten | Ärzte | Hoehn u Jahr | UPDRS | MDS-UPDRS | Intervention SOAP | Medikation | Interaktionen | Interaktionen | Priscus | MAI | MARS | NCC-MERP | PI-Doc | START/STOPP | MRCI

Vorlagen | Anwendungsparts | Tabelle | Tabellentwurf | SharePoint-Listen | Abfrage-Abfrageentwurf | Assistent | Abfragen | Formular-Formularentwurf | Leeres Formular | Navigation | Weitere Formulare | Formular-Assistent | Bericht | Berichtsentwurf | Leerer Bericht | Berichts-Assistent | Etiketten | Modul | Klassenmodul | Visual Basic | Makros und Code

Patientendaten | Suchen | 1 von 1 | Kein Filter | Suchen | Datensatz: | 91 von 91 | Kein Filter | Suchen

Anlage 6-Unified Parkinson's Disease Rating Scale

I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung

1. Intellektuelle Einschränkung

0. Keine

1. Leicht. Vergesslichkeit mit teilweiser Erinnerung an Ereignisse und keine anderweitigen Schwierigkeiten

2. Mäßiger Gedächtnisverlust mit Desorientierung und mäßigen Schwierigkeiten beim Meistern komplexer Probleme. Leichte, aber definitive Einschränkung zu Hause mit der Notwendigkeit einer gelegentlichen Hilfe

3. Schwere Gedächtnisverlust mit zeitlicher und häufig örtlicher Desorientierung. Schwere Einschränkung bei der Bewältigung von Problemen

4. Schwere Gedächtnisverlust, Orientierung nur zur Person erhalten. Kann keine Urteile fällen und keine Probleme lösen. Benötigt bei der persönlichen Pflege viel Hilfe. Kann nicht mehr alleine gelassen werden

2. Denkstörungen (als Folge von Demenz oder Medikamenten-Intoxikationen)

0. Keine

1. Lebhaftige Träume

2. "Gutartige" Halluzinationen mit erhaltener Einsicht

3. Gelegentliche bis häufige Halluzinationen und Wahnvorstellungen; keine Einsicht; könnte sich störend auf die täglichen Aktivitäten auswirken

4. Persistierende Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder floride Psychose. Kann sich nicht selbst versorgen

3. Depression

0. Nicht vorhanden

1. Zeitweise Traurigkeit oder Schuldgefühl stärker als normal, niemals Tage oder Wochen anhaltend

2. Anhaltende Depression (1 Woche oder länger)

3. Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen (Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Verlust des Interesses)

4. Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen und Selbstmordgedanken oder –absichten

4. Motivation/Initiative

0. Normal

1. Weniger energisch als sonst; stärker passiv

2. Fehlende Initiative oder Desinteresse an nicht routinemäßigen Aktivitäten

3. Fehlende Initiative oder Desinteresse an täglichen (routinemäßigen) Aktivitäten

4. In sich gekehrt, völliges Fehlen von Motivation

II. Aktivitäten des täglichen Lebens

5. Sprache

0. Normal

1. Leicht beeinträchtigt. Keine Verständigungsschwierigkeiten

2. Mäßig beeinträchtigt. Wird bisweilen gebeten, etwas zu wiederholen

3. Stark beeinträchtigt. Wird häufig gebeten, etwas zu wiederholen

4. Meistens unverständlich

6. Speichelsekretion

0. Normal.

1. Gering, aber eindeutig vermehrter Speichel im Mund; nachts gelegentlich Speichelaustritt.

2. Mäßig vermehrte Speichelsekretion; eventuell minimaler Speichelaustritt.

3. Deutlich vermehrte Speichelsekretion mit leichtem Speichelaustritt.

4. Ausgeprägter Speichelaustritt, muss ständig Papiertuch oder Taschentuch benutzen.

7. Schlucken

0. Normal

1. Seltenes Würgen/Verschlucken

2. Gelegentliches Würgen/Verschlucken

3. Weiche Nahrung erforderlich

4. Ernährung über Magensonde oder Gastrostomie erforderlich

8. Handschrift

0. Normal

1. Etwas langsam oder klein

2. Mäßig langsam oder klein; sämtliche Wörter leserlich

3. Stark beeinträchtigt; nicht alle Wörter leserlich

4. Die Mehrzahl der Wörter ist unleserlich

9. Speisen schneiden und mit Utensilien umgehen

0. Normal

1. Etwas langsam und unbeholfen, aber keine Hilfe erforderlich

2. Kann die meisten Speisen schneiden, jedoch unbeholfen und langsam; etwas Hilfe erforderlich

3. Speisen müssen von jemandem geschnitten werden, kann aber noch langsam essen

4. Muss gefüttert werden

10. Anziehen

0. Normal

1. Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich

2. Gelegentliche Hilfe beim Knöpfen, beim Schlüpfen in die Ärmel

3. Beträchtliche Hilfe erforderlich, kann aber manches alleine schaffen

4. Hilflos

11. Hygiene

0. Normal

1. Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich

2. Braucht beim Duschen und Baden Hilfe; oder bei Körperpflege sehr langsam

3. Braucht beim Waschen, Zähne bürsten, Haare kämmen und beim Gang auf die Toilette Hilfe

4. Foley-Katheter oder andere mechanische Hilfsmittel

12. Umdrehen im Bett und Bettwäsche zurechtziehen

0. Normal

1. Etwas langsam und unbeholfen, benötigt aber keine Hilfe

2. Kann sich alleine, jedoch unter großen Schwierigkeiten, herumdrehen und die Bettwäsche zurechtziehen

3. Beginnt, kann sich aber nicht alleine im Bett umdrehen oder die Bettwäsche zurechtziehen

4. Hilflos

13. Fallen (unabhängig von Starre)

0. Kein

1. Seltenes Fallen

2. Gelegentliches Fallen, weniger als einmal pro Tag

3. Fällt durchschnittlich einmal pro Tag

14. Erstarren beim Gehen

0. Kein

1. Seltenes Erstarren beim Gehen; eventuell verzögerter Start

2. Gelegentliches Erstarren beim Gehen

3. Regelmäßiges Erstarren. Gelegentliches Fallen nach Erstarren

4. Häufiges Fallen nach Erstarren

15. Laufen

0. Normal

1. Leichte Schwierigkeiten. Eventuell fehlendes Mitschwingen der Arme, eventuell Neigung das Bein nachzuziehen

2. Mäßige Schwierigkeiten, benötigt jedoch wenig oder keine Hilfe

3. Schwere Gehstörung, benötigt Hilfe

4. Kann selbst mit Hilfe nicht mehr gehen

16. Tremor

0. Keiner

1. Leicht und selten auftretend

2. Mäßig; für den Patienten lästig

3. Stark, bei zahlreichen Aktivitäten hinderlich
4. Ausgeprägt; bei den meisten Aktivitäten hinderlich

17. Sensorische Beschwerden infolge von Parkinsonismus

0. Keine
1. Gelegentliches Taubheitsgefühl, Kribbeln oder leichte Schmerzen
2. Häufiges Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen, nicht störend
3. Häufig schmerzhafte Empfindungen
4. Unerträgliche Schmerzen

III. Motorische Untersuchung

18. Sprache

0. Normal
1. Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen
2. Monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig behindert
3. Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen
4. Unverständlich

19. Gesichtsausdruck

0. Normal
1. Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales "Pokergesicht" sein
2. Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdruckes
3. Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet
4. Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck; Lippen stehen um 7 mm auseinander

20. Ruhetremor (jeweils für Gesicht, rechte Hand, linke Hand, rechten Fuß und den linken Fuß ermitteln)

0. Keine
1. Leicht und selten vorhanden
2. Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend auftretend
3. Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden

4. Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden

21. Aktions- oder Haltungstremor der Hände (separat für rechts und links erheben)

0. Fehlt

1. Leicht; bei Bewegung vorhanden

2. Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden

3. Mäßige Amplitude, bei Beibehalten der Haltung und bei Bewegung vorhanden

4. Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend

22. Rigidität (Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten. Zahnradphänomen kann ignoriert werden. Es werden jeweils Nacken, rechte obere Extremität, linke obere Extremität, rechte untere Extremität, linke untere Extremität untersucht)

0. Fehlt

1. Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen

2. Leicht bis mäßig

3. Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht

4. Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen

23. Fingerklopfen (Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger. Prüfung jeweils rechts und links).

0. Normal

1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude

2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden

3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen

4. Kann die Aufgabe kaum ausführen

24. Handbewegungen (Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert. Jeweils rechts und links ermitteln).

0. Normal

1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude

2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden

3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen

4. Kann die Aufgabe kaum ausführen

25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände (Pronation-Supinationsbewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig. Wird für jede Hand einzeln beurteilt.)

0. Normal

1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude

2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden

3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen

4. Kann die Aufgabe kaum ausführen

26. Agilität der Beine (Der Patient klopft in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 7,5 cm betragen.)

0. Normal

1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude

2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden

3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen

4. Kann die Aufgabe kaum ausführen

27. Aufstehen vom Stuhl (Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradelehnigen Holz- oder Metallstuhl aufzustehen).

0. Normal

1. Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen

2. Stößt sich an den Armlehnen hoch

3. Neigt zum Zurückfallen und muss es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen

4. Kann ohne Hilfe nicht aufstehen

28. Haltung

0. Normal aufrecht

1. Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein

2. Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein

3. Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein

4. Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung

29. Gang

0. Normal

1. Geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion

2. Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion

3. Starke Gehstörung, benötigt Hilfe

4. Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe

30. Haltungsvermögen (Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten; der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen geradesteht. Der Patient ist darauf vorbereitet).

0. Normal

1. Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus

2. Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde
3. Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren
4. Kann nicht ohne Unterstützung stehen

31. Bradykinese und Hypokinese des Körpers (Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine Bewegungsarmut)

0. Keine
1. Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise herabgesetzte Amplitude
2. Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind. Alternativ auch herabgesetzte Amplitude
3. Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude
4. Ausgeprägte Verlangsamung, Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude

IV. Komplikationen der Behandlung (in der vergangenen Woche)

32. Dauer: Zu welcher Tageszeit treten die Dyskinesien auf?

0. Keine
1. 1 - 25% des Tages
2. 26 - 50% des Tages
3. 51 - 75% des Tages
4. 76 - 100% des Tages

33. Behinderung: Wie hinderlich sind die Dyskinesien? (Anamnestiche Angaben; können durch Untersuchung in der Sprechstunde modifiziert werden.)

0. Keine Behinderung
1. Leichte Behinderung
2. Mäßige Behinderung
3. Starke Behinderung
4. Vollständige Behinderung

34. Schmerzhaftes Dyskinesien: Wie schmerzhaft sind die Dyskinesien?

0. Kleine schmerzhaften Dyskinesien

1. Leicht

2. Mäßig

3. Stark

4. Ausgeprägt

35. Auftreten von Dystonie am frühen Morgen: (Anamnestic Angaben)

0. Nein

1. Ja

36. Gibt es nach einer Medikamenteneinnahme zeitlich vorhersagbare „Off“-Perioden?

0. Nein

1. Ja

37. Gibt es zeitlich nicht vorhersagbare "Off"-Perioden ?

0. Nein

1. Ja

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

0. Nein

1. Ja

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

0. Überhaupt nicht

1. 1 - 25% des Tages

2. 26 - 50% des Tages

3. 51 - 75% des Tages

4. 76 - 100% des Tages

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

0. Nein

1. Ja

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

0. Nein

1. Ja

42. Hat der Patient orthostatische Symptome?

0. Nein

1. Ja

Anlage 7-Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale

I: Erfahrungen des täglichen Lebens - nicht-motorische Aspekte

IA

1.1 Kognitive Beeinträchtigungen: Haben Sie im Verlauf der letzten Woche Schwierigkeiten gehabt, sich an Dinge zu erinnern, Gesprächen zu folgen, aufmerksam zu bleiben, klare Gedanken zu fassen oder sich zu Hause oder außerhalb des Hauses zurecht zu finden?

0: normal: Keine kognitive Beeinträchtigung.

1: angedeutet vorhanden: Eine Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit wird vom Patienten oder der Betreuungsperson wahrgenommen. Diese interferiert jedoch nicht mit der Fähigkeit des Patienten, normale Aktivitäten und soziale Interaktionen zu verrichten.

2: leicht ausgeprägt: Klinisch nachweisbare kognitive Dysfunktion. Diese interferiert jedoch nur gering mit der Fähigkeit des Patienten, normale Aktivitäten oder soziale Interaktionen zu verrichten.

3: mäßig ausgeprägt: Kognitive Defizite interferieren mit der Fähigkeit des Patienten, normale Aktivitäten und soziale Interaktionen zu verrichten, ohne ihn vollständig daran zu hindern.

4: schwer ausgeprägt: Kognitive Dysfunktion verhindert normale Alltagsaktivitäten und soziale Interaktionen des Patienten zu verrichten.

1.2 Halluzinationen und Psychose: Haben Sie im Verlauf der letzten Woche Dinge gesehen, gehört, geschmeckt, gerochen oder gefühlt, die nicht wirklich vorhanden waren?

0: normal: Keine Halluzinationen oder psychotisches Verhalten.

1: angedeutet vorhanden: Illusionen oder ungeformte Halluzinationen. Der Patient erkennt dies jedoch ohne Verlust der Einsichtsfähigkeit.

2: leicht ausgeprägt: Geformte Halluzinationen unabhängig von Stimuli der Umgebung. Kein Verlust der Einsichtsfähigkeit.

3: mäßig ausgeprägt: Geformte Halluzinationen einhergehend mit Verlust der Einsichtsfähigkeit.

4: schwer ausgeprägt: Patient hat Wahnvorstellungen oder paranoide Ideen.

1.3. Depressive Verstimmung: War ihre Stimmung im Verlauf der letzten Woche gedrückt, waren Sie traurig, fühlten Sie sich hoffnungslos oder waren Sie nicht in der Lage, sich an Dingen zu erfreuen? Wenn ja, dauerte diese Empfindung einmal länger als einen Tag an? Behinderte Sie dies in der Ausübung Ihrer alltäglichen Aktivitäten oder im Umgang mit anderen Menschen?

0: normal: Keine depressive Stimmung.

1: angedeutet vorhanden: Episoden einer depressiven Stimmung, die jeweils nicht länger als einen Tag andauern Keine Beeinträchtigung der Fähigkeiten des Patienten, normale Aktivitäten und soziale Interaktionen zu verrichten.

2: leicht ausgeprägt: Depressive Stimmung, über mehrere Tage andauernd, aber ohne Beeinträchtigung der normalen Aktivitäten oder sozialen Interaktionen.

3: mäßig ausgeprägt: Depressive Stimmung interferiert mit der Fähigkeit des Patienten, normale Aktivitäten oder soziale Interaktionen zu verrichten, ohne ihn vollständig daran zu hindern.

4: schwer ausgeprägt: Depressive Stimmung verhindert normale Alltagsaktivitäten und soziale Interaktionen des Patienten zu verrichten.

1.4 Ängstliche Verstimmung: Haben Sie sich im Verlauf der letzten Woche nervös, besorgt oder angespannt gefühlt? Wenn ja, dauerte das Gefühl länger als einen Tag an? Behinderte Sie dies in der Ausübung Ihrer alltäglichen Aktivitäten oder im Umgang mit anderen Menschen?

0: normal: Keine Angstgefühle.

1: angedeutet vorhanden: Angstgefühle vorhanden, die jeweils nicht länger als einen Tag andauern. Keine Beeinträchtigung der Fähigkeiten des Patienten, normale Aktivitäten und soziale Interaktionen zu verrichten.

2: leicht ausgeprägt: Angstgefühle jeweils über mehr als einen Tag andauernd, aber ohne Beeinträchtigung der normalen Aktivitäten oder sozialen Interaktionen.

3: mäßig ausgeprägt: Angstgefühle interferieren mit der Fähigkeit des Patienten, normale Aktivitäten oder soziale Interaktionen zu verrichten, ohne ihn vollständig daran zu hindern.

4: schwer ausgeprägt: Angstgefühle verhindern normale Alltagsaktivitäten und soziale Interaktionen des Patienten zu verrichten.

1.5 Apathie: Haben Sie sich im Verlauf der letzten Woche unentschlossen gefühlt, etwas zu unternehmen oder unter Menschen zu sein?

0: normal: Keine Apathie.

1: angedeutet vorhanden: Apathie wird vom Patienten oder der Betreuungsperson wahrgenommen. Keine Beeinträchtigung normaler Aktivitäten und sozialer Interaktionen zu verrichten.

2: leicht ausgeprägt: Apathie beeinträchtigt einzelne Aktivitäten und soziale Interaktionen.

3: mäßig ausgeprägt: Apathie beeinträchtigt die meisten Aktivitäten und sozialen Interaktionen.

4: schwer ausgeprägt: Patient ist passiv und zurückgezogen, vollständiger

1.6 Merkmale eines Dopamin-Dysregulationssyndroms: Haben Sie im Verlauf der letzten Woche, einen ungewöhnlich starken Impuls oder Drang verspürt, der schwer zu kontrollieren war? Fühlen Sie sich dazu getrieben, bestimmte Dinge zu tun oder treten Gedanken auf, die Sie schwer beenden können?

0: normal: Keine Probleme vorhanden.

1: angedeutet vorhanden: Probleme sind vorhanden, erzeugen aber normalerweise keine Schwierigkeiten für den Patienten oder die Betreuungsperson.

2: leicht ausgeprägt: Probleme sind vorhanden und verursachen wenige Schwierigkeiten im persönlichen Leben des Patienten und in seinem familiären Leben.

3: mäßig ausgeprägt: Probleme sind vorhanden und verursachen gewöhnlich viele Probleme im persönlichen Leben des Patienten und in seinem Familienleben.

4: schwer ausgeprägt: Probleme sind vorhanden und machen unmöglich, dass der Patient normale Alltagsaktivitäten oder soziale Interaktionen verrichtet oder die bisherigen Standards im persönlichen oder familiären Leben aufrechterhält.

IB

1.7 Schlafstörungen: Hatten Sie in der vergangenen Woche Probleme, nachts einzuschlafen oder durchzuschlafen? Überlegen Sie, wie erholt Sie sich morgens nach dem Aufwachen gefühlt haben.

0: normal: Keine Probleme.

1: angedeutet vorhanden: Schlafprobleme sind vorhanden, erzeugen aber in der Regel keine Probleme, die Nacht durchzuschlafen.

2: leicht ausgeprägt: Schlafprobleme führen meist zu gewissen Schwierigkeiten, die Nacht durchzuschlafen.

3: mäßig ausgeprägt: Schlafprobleme führen zu erheblichen Schwierigkeiten, die Nacht durchzuschlafen. Ich kann aber dennoch in der Regel für mehr als die Hälfte der Nacht schlafen.

4: schwer ausgeprägt: Den Großteil der Nacht schlafe ich nicht.

1.8 Tagesschläfrigkeit: Hatten Sie in der vergangenen Woche Probleme damit, tagsüber wach zu bleiben?

0: normal: Keine Tagesschläfrigkeit.

1: angedeutet vorhanden: Tagesschläfrigkeit kommt vor, aber ich schaffe es, wach zu bleiben.

2: leicht ausgeprägt: Ich schlafe manchmal ein, wenn ich alleine bin und mich entspanne, zum Beispiel beim Lesen oder Fernsehen.

3: mäßig ausgeprägt: Ich schlafe manchmal zu unpassenden Zeitpunkten ein, zum Beispiel bei Mahlzeiten oder im Gespräch mit anderen Personen.

4: schwer ausgeprägt: Ich schlafe oft zu unpassenden Zeitpunkten ein, zum Beispiel bei Mahlzeiten oder im Gespräch mit anderen Menschen.

1.9 Schmerzen und andere Empfindungen: Hatten Sie in der vergangenen Woche unangenehme Körperempfindungen, wie Schmerzen, dumpfes Ziehen, ein kribbelndes Gefühl oder Krämpfe?

0: normal: Keine unangenehmen Empfindungen.

1: angedeutet vorhanden: Ich habe diese Empfindungen, aber ich kann ohne Schwierigkeiten meine Tätigkeiten erledigen und mit anderen Personen zusammen sein.

2: leicht ausgeprägt: Diese Empfindungen bereiten mir gewisse Probleme, wenn ich meine Tätigkeiten erledige oder mit anderen Menschen zusammen bin.

3: mäßig ausgeprägt: Diese Empfindungen verursachen erhebliche Probleme, halten mich aber nicht davon ab, meine Tätigkeiten zu erledigen oder mit anderen Menschen zusammen zu sein.

4: schwer ausgeprägt: Diese Empfindungen halten mich davon ab, meine Tätigkeiten zu erledigen oder mit anderen Menschen zusammen zu sein.

1.10 Blasenstörungen: Hatten Sie in den vergangenen Wochen Probleme mit der Harnkontrolle (z.B. starken Harndrang, zu häufigen Harndrang oder unwillkürlichen Harnverlust).

0: normal: Keine Probleme bei der Kontrolle des Wasserlassens.

1: angedeutet vorhanden: Ich muss oft oder dringend Wasser lassen. Diese Probleme erzeugen aber keine Schwierigkeiten bei meinen täglichen Aktivitäten.

2: leicht ausgeprägt: Die Blasenstörungen erzeugen gewisse Schwierigkeiten in meinen täglichen Aktivitäten. Ich habe aber keinen unwillkürlichen Harnverlust.

3: mäßig ausgeprägt: Die Blasenstörungen verursachen erhebliche Schwierigkeiten in meinen täglichen Aktivitäten, es kommt auch zum unwillkürlichen Harnverlust.

4: schwer ausgeprägt: Ich habe keine Kontrolle über meine Blase und benötige Einlagen oder trage einen Blasenkatheter.

1.11 Verstopfungsprobleme: Litten Sie in der vergangenen Woche unter Verstopfung und hatten daher Schwierigkeiten mit dem Stuhlgang?

0: normal: Keine Verstopfung.

1: angedeutet vorhanden: Ich leide unter Verstopfung, der Stuhlgang erfordert besondere Anstrengungen. Dieses Problem beeinträchtigt mich aber nicht bei meinen Aktivitäten oder mein Wohlbefinden.

2: leicht ausgeprägt: Die Verstopfung erzeugt gewisse Beschwerden, meine Tätigkeiten zu erledigen oder bezüglich meines Wohlbefindens.

3: mäßig ausgeprägt: Die Verstopfung erzeugt erhebliche Beschwerden, meine Tätigkeiten zu erledigen oder bezüglich meines Wohlbefindens. Insgesamt verhindert sie jedoch nicht, meine Tätigkeiten erledigen.

4: schwer ausgeprägt: Ich benötige meist fremde physische Hilfe bei meinem Stuhlgang.

1.12. Schwindelgefühl im Stehen: Haben Sie sich in der vergangenen Woche kraftlos, benommen oder schwindelig gefühlt, nachdem Sie aus einer liegenden oder sitzenden Position aufgestanden sind?

0: normal: Keine Benommenheit oder Schwindelgefühle.

1: angedeutet vorhanden: Benommenheit oder Schwindelgefühle treten auf, sie beeinträchtigen mich aber nicht bei meinen Tätigkeiten.

2: leicht ausgeprägt: Bei Benommenheit oder Schwindelgefühlen muss ich mich manchmal abstützen, ich muss mich aber nicht setzen oder hinlegen.

3: mäßig ausgeprägt: Bei Benommenheit oder Schwindelgefühlen muss ich mich setzen oder hinlegen, um einer Ohnmacht oder Stürzen vorzubeugen.

4: schwer ausgeprägt: Benommenheit oder Schwindelgefühle führen zu Ohnmacht oder Stürzen

1.13 Mattigkeit: Haben Sie sich in der vergangenen Woche meist matt gefühlt? Bitte beziehen Sie sich hier nur auf die Mattigkeit, nicht aber wenn dies im Rahmen von Schläfrigkeit oder Traurigkeit auftritt.

0: normal: Keine Mattigkeit empfunden.

1: angedeutet vorhanden: Die Mattigkeit besteht, diese verursacht aber keine Beschwerden, meine Tätigkeiten zu erledigen oder mit anderen Menschen zusammen sein.

2: leicht ausgeprägt: Die Mattigkeit verursacht gewisse Beschwerden, meine Tätigkeiten zu erledigen oder mit anderen Menschen zusammen sein.

3: mäßig ausgeprägt: Die Mattigkeit verursacht erhebliche Beschwerden, meine Tätigkeiten zu erledigen oder mit anderen Menschen zusammen zu sein. Insgesamt verhindert sie jedoch nicht, meine Tätigkeiten erledigen.

4: schwer ausgeprägt: Die Mattigkeit verhindert es, meine Tätigkeiten zu erledigen oder mit anderen Menschen zusammen zu sein.

II: Motorische Aspekte bei Erfahrungen des täglichen Lebens

2.1 Sprechen: Hatten Sie in der vergangenen Woche Probleme mit dem Sprechen?

0: normal: Überhaupt nicht (Keine Probleme).

1: angedeutet vorhanden: Meine Sprache ist leise, undeutlich oder ungleichmäßig, andere Personen müssen mich jedoch nicht um eine Wiederholung bitten.

2: leicht ausgeprägt: Meine Sprache veranlasst andere Personen, mich gelegentlich, aber nicht täglich, um eine Wiederholung zu bitten.

3: mäßig ausgeprägt: Meine Sprache ist so unverständlich, dass andere Personen mich jeden Tag bitten müssen, das Gesagte noch einmal zu wiederholen, obwohl das meiste verstanden wird.

4: schwer ausgeprägt: Ich spreche meistens beziehungsweise immer so undeutlich

2.2. Speichel und vermehrter Speichelfluss: Hatten Sie in der vergangenen Woche meist Zuviel Speichelfluss während Sie wach waren oder beim Schlafen?

0: normal: Überhaupt nicht (Keine Probleme).

1: angedeutet vorhanden: Ich habe zu viel Speichel, aber der Speichel fließt nicht aus dem Mund.

2: leicht ausgeprägt: Der Speichel fließt manchmal während des Schlafens aus dem Mund, aber nicht während ich wach bin.

3: mäßig ausgeprägt: Der Speichel fließt manchmal während ich wach bin aus dem Mund, aber ich benötige üblicherweise kein Taschentuch.

4: schwer ausgeprägt: Ich verliere so viel Speichel, dass ich regelmäßig ein Tuch oder Taschentuch benutze, um meine Kleidung zu schützen.

2.3 Kauen und Schlucken: Hatten Sie in der vergangenen Woche regelmäßig Probleme beim Schlucken von Tabletten oder beim Essen Ihrer Mahlzeiten? Müssen Sie Ihre Tabletten teilen oder zerstoßen oder Ihre Mahlzeiten zerkleinern oder zerdrücken, um ein Verschlucken zu vermeiden?

0: normal: Keine Probleme.

1: angedeutet vorhanden: Ich bin mir bewusst, dass ich langsam kaue und mich beim Schlucken anstrengen muss, aber ich verschlucke mich nicht und muss mir meine Mahlzeiten nicht besonders vorbereiten lassen.

2: leicht ausgeprägt: Ich muss meine Tabletten zerkleinern und meine Mahlzeiten besonders zubereiten lassen, da ich mit dem Schlucken und Kauen Probleme habe, aber ich habe mich während der vergangenen Woche nicht verschluckt.

3: mäßig ausgeprägt: Ich habe mich mindestens einmal in der vergangenen Woche verschluckt.

4: schwer ausgeprägt: Aufgrund der Kau- und Schluckprobleme benötige ich eine Magensonde.

2.4 Essen: Hatten Sie in der letzten Woche häufig Schwierigkeiten mit der Einnahme Ihrer Mahlzeiten oder mit dem Gebrauch Ihres Bestecks? Haben Sie zum Beispiel Schwierigkeiten beim Umgang mit Fingerfood oder im Gebrauch von Gabel, Messer, Löffel oder Stäbchen?

0: normal: Überhaupt nicht (Keine Probleme).

1: angedeutet vorhanden: Ich bin langsam, aber ich esse selbstständig ohne Hilfe und verschütte nichts beim Essen.

2: leicht ausgeprägt: Ich bin langsam beim Essen und verschütte gelegentlich etwas. Bei manchen Dingen, wie zum Beispiel dem Schneiden von Fleisch, benötige ich Hilfe.

3: mäßig ausgeprägt: Ich benötige in vielen Bereichen der Essensaufnahme Hilfe, kann jedoch Einiges noch alleine machen.

4: schwer ausgeprägt: Ich benötige Hilfe in den meisten oder allen Bereichen der Essensaufnahme.

2.5 Ankleiden: Hatten Sie in der letzten Woche häufig Probleme beim Ankleiden? Waren Sie zum Beispiel langsam oder benötigten Sie Hilfe beim Knöpfen, bei Reißverschlüssen, beim An- und Ausziehen Ihrer Kleidung oder Ihres Schmucks?

0: normal: Überhaupt nicht (Keine Probleme).

1: angedeutet vorhanden: Ich bin langsam, ich benötige jedoch keine Hilfe.

2: leicht ausgeprägt: Ich bin langsam und benötige bei manchen Tätigkeiten Hilfe (Knöpfen, Armbändern).

3: mäßig ausgeprägt: Ich benötige in vielen Bereichen des An- und Auskleidens Hilfe.

4: schwer ausgeprägt: Ich benötige in den meisten oder allen Bereichen des An- und Auskleidens Hilfe.

2.6 Körperpflege: Waren Sie in der vergangenen Woche bei der Körperpflege langsam oder benötigten Sie Hilfe beim Waschen, Baden, Rasieren, Zähneputzen, Kämmen Ihrer Haare oder anderen Verrichtungen der Körperpflege?

0: normal: Überhaupt nicht (Keine Probleme).

1: angedeutet vorhanden:

Ich bin langsam, aber ich benötige keine Hilfe.

2: leicht ausgeprägt: Ich benötige eine andere Person, die mir bei verschiedenen Aspekten der Körperpflege hilft.

3: mäßig ausgeprägt: Ich benötige bei vielen Aspekten der Körperpflege Hilfe.

4: schwer ausgeprägt: Ich brauche für die meisten oder alle Verrichtungen der Körperpflege Hilfe.

2.7 Handschrift: Hatten andere Personen im Verlauf der letzten Woche häufig Schwierigkeiten beim Lesen Ihrer Handschrift?

0: normal: Überhaupt nicht (Keine Probleme).

1: angedeutet vorhanden: Ich schreibe langsam, schwerfällig oder ungleichmäßig, aber alle Wörter sind lesbar.

2: leicht ausgeprägt: Einige Wörter sind unklar und schwierig zu lesen.

3: mäßig ausgeprägt: Viele Wörter sind unklar und schwierig zu lesen.

4: schwer ausgeprägt: Die meisten oder alle Wörter sind unleserlich

2.8 Hobbies und andere Aktivitäten: Hatten Sie in der vergangenen Woche Probleme beim Ausüben Ihrer Hobbies oder sonstigen Tätigkeiten, die Sie gerne tun?

0: normal: Überhaupt nicht (Keine Probleme).

1: angedeutet vorhanden: Ich bin etwas langsam, kann diese Tätigkeiten aber leicht ausüben.

2: leicht ausgeprägt: Das Ausüben dieser Tätigkeiten bereitet mir gewisse Schwierigkeiten.

3: mäßig ausgeprägt: Ich habe erhebliche Probleme beim Ausüben dieser Tätigkeiten, übe die meisten Tätigkeiten aber dennoch aus.

4: schwer ausgeprägt: Ich bin nicht in der Lage, die meisten oder alle dieser Tätigkeiten auszuüben.

2.9 Drehen im Bett: Hatten Sie im Laufe der vergangenen Woche Schwierigkeiten sich im Bett umzudrehen?

0: normal: Überhaupt nicht (Keine Probleme).

1: angedeutet vorhanden: Ich habe leichte Probleme mich im Bett umzudrehen, benötige aber keine Hilfe.

2: leicht ausgeprägt: Ich habe große Schwierigkeiten beim Umdrehen im Bett und benötige gelegentlich die Hilfe anderer Personen.

3: mäßig ausgeprägt: Beim Umdrehen benötige ich oft die Hilfe von anderen Personen.

4: schwer ausgeprägt: Ich bin nicht in der Lage, mich ohne fremde Hilfe umzudrehen.

2.10. Tremor: Litten Sie im Laufe der vergangenen Woche meist unter Zittern oder Tremor?

0: normal: Überhaupt nicht. Ich habe kein Zittern oder Tremor.

1: angedeutet vorhanden: Zittern oder Tremor treten zwar auf, führen aber nicht zu Problemen bei irgendwelchen Aktivitäten.

2: leicht ausgeprägt: Zittern oder Tremor verursachen bei vereinzelt Aktivitäten Probleme.

3: mäßig ausgeprägt: Zittern oder Tremor verursachen bei vielen meiner Aktivitäten des täglichen Lebens Probleme.

4: schwer ausgeprägt: Zittern oder Tremor verursachen bei den meisten oder allen Aktivitäten Probleme.

2.11 Aufstehen aus dem Bett, Aussteigen aus dem Auto oder aus einem tiefen Sessel: Hatten Sie im Laufe der letzten Woche Schwierigkeiten, aus dem Bett, aus einem Autositz oder einem Sessel aufzustehen?

0: normal: Überhaupt nicht (Kein Probleme).

1: angedeutet vorhanden: Ich bin zwar langsam oder unbeholfen, schaffe es aber in der Regel beim ersten Versuch.

2: leicht ausgeprägt: Ich benötige mehr als einen Versuch, um aufzustehen oder brauche gelegentlich Hilfe.

3: mäßig ausgeprägt: Ich benötige manchmal Hilfe beim Aufstehen, aber meistens kann ich es alleine.

4: schwer ausgeprägt: Ich benötige meistens oder immer Hilfe.

2.12 Gehen und Gleichgewicht: Hatten Sie im Laufe der vergangenen Woche, Schwierigkeiten mit dem Gleichgewicht und dem Gehen?

0: normal: Überhaupt nicht (Keine Probleme).

1: angedeutet vorhanden: Ich bin etwas langsam und ziehe eventuell ein Bein nach. Ich benötige keine Gehhilfe.

2: leicht ausgeprägt: Ich benutze gelegentlich eine Gehhilfe, aber ich benötige keine fremde Hilfe.

3: mäßig ausgeprägt: Ich benutze in der Regel eine Gehhilfe (Stock oder Gehwagen), um sicher zu gehen und nicht zu fallen. Ich benötige aber meist keine fremde Hilfe.

4: schwer ausgeprägt: Ich benötige normalerweise fremde Hilfe, um sicher zu gehen ohne zu fallen.

2.13. „Freezing“ (Blockaden beim Gehen): Mussten Sie während der vergangenen Woche im Laufe eines gewöhnlichen Tages beim Gehen plötzlich stehen bleiben oder konnten nicht mehr weiter gehen, so als ob Ihre Füße auf dem Boden festkleben würden?

0: normal: Überhaupt nicht (Keine Probleme).

1: angedeutet vorhanden: Es treten Blockaden beim Gehen auf, aber ich kann direkt weitergehen. Ich benötige wegen der Bewegungs-Blockaden weder fremde Hilfe noch eine Gehhilfe (Stock, Gehwagen).

2: leicht ausgeprägt: Es treten Blockaden beim Gehen auf, danach habe ich Schwierigkeiten, wieder weiterzugehen. Ich benötige aber wegen der Blockaden beim Gehen weder fremde Hilfe noch eine Gehhilfe (Stock, Gehwagen).

3: mäßig ausgeprägt: Wenn eine Blockade beim Gehen auftritt, habe ich große Schwierigkeiten, wieder weiterzugehen. Ich benötige wegen der Blockaden beim Gehen manchmal eine Gehhilfe oder fremde Hilfe.

4: schwer ausgeprägt: Wegen einer Blockade beim Gehen benötige ich meist oder immer eine Gehhilfe oder fremde Hilfe.

III: Motorische Untersuchung

3.1 Sprache

0: normal: Keine Sprachprobleme.

1: angedeutet vorhanden: Verlust von Modulation, Diktion oder Lautstärke, alle Wörter sind aber noch leicht zu verstehen.

2: leicht ausgeprägt: Verlust von Modulation, Diktion oder Lautstärke mit einigen unklaren Wörtern, aber insgesamt leicht verständlichen Sätzen.

3: mäßig ausgeprägt: Sprache ist schwer zu verstehen, da einige, jedoch nicht die meisten Sätze schlecht zu verstehen sind.

4: schwer ausgeprägt: Der Großteil des Gesprochenen ist schwer zu verstehen oder unverständlich.

3.2 Gesichtsausdruck

0: Normal: Normaler Gesichtsausdruck

1: angedeutet vorhanden: Minimaler maskenhafter Gesichtsausdruck, das sich nur durch die reduzierte Frequenz des Augenblinzeln manifestiert.

2: leicht ausgeprägt: Zusätzlich zu der reduzierten Frequenz des Augenblinzeln zeigt sich ein maskenhafter Gesichtsausdruck auch im unteren Teil des Gesichts mit spärlichen Bewegungen im Mundbereich, wie etwa weniger spontanes Lächeln. Der Mund steht jedoch nicht offen.

3: mäßig ausgeprägt: Maskenhafter Gesichtsausdruck mit zeitweise geöffnetem Mund, wenn nicht gesprochen wird.

4: schwer ausgeprägt: Maskenhafter Gesichtsausdruck mit überwiegend geöffnetem Mund, wenn nicht gesprochen wird.

3.3 Rigor: Rigor wird bei langsamer passiver Bewegung der großen Gelenke geprüft, während sich der Patient in entspannter Position befindet und der Untersucher dabei Extremitäten und Nacken bewegt. Jeweils für den Nacken, rechte und linke obere Extremitäten, rechte und linke untere Extremitäten!

0: Normal: Kein Rigor.

- 1: angedeutet vorhanden: Rigor lässt sich nur durch ein Bahnungsmanöver feststellen.
- 2: leicht ausgeprägt: Rigor ist ohne Bahnungsmanöver feststellbar, der volle Bewegungsumfang ist jedoch erhalten.
- 3: mäßig ausgeprägt: Rigor ist ohne Bahnungsmanöver feststellbar, voller Bewegungsumfang wird nur durch Anstrengung erreicht.
- 4: schwer ausgeprägt: Rigor ist ohne Bahnungsmanöver feststellbar und ein voller Bewegungsumfang wird nicht erreicht.

3.4 Fingertippen: Zeigefinger schnellstmöglich UND mit der größtmöglichen Amplitude 10 Mal gegen den Daumen führen soll. Jeweils rechte und linke Hand!

0: Normal: Keine Probleme.

1: angedeutet vorhanden: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Verzögerungen während des Fingertippens; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement kurz vor dem 10ten Tippen.

2: leicht ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Unterbrechungen beim Fingertippen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der 10er Tippsequenz.

3: mäßig ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Unterbrechungen beim Fingertippen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der Ausführung; b) mäßige Verlangsamung; c) Amplitudendekrement bereits nach dem ersten Tippen.

4: schwer ausgeprägt: Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich 0: Normal: Keine Probleme.

3.5 Handbewegung: Faust fest schließen, während der Arm im Ellenbogen gebeugt ist, sodass die Handfläche zum Untersucher gerichtet ist. Fordern Sie den Patienten auf, die Hand 10 Mal mit größtmöglicher Amplitude UND schnellstmöglich zu öffnen. Jeweils rechts und links!

0: Normal: Keine Probleme.

1: angedeutet vorhanden: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch

eine oder zwei Unterbrechungen oder Bewegungsverzögerungen; b) ange-deutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement zum Ende der Aufgabe.

2: leicht ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Bewegungsunterbrechungen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplituden-dekrement mitten in der Durchführung.

3: mäßig ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Bewegungsunterbrechungen oder mindestens eine längere Pause („Ein-frieren“) in der fortlaufenden Bewegung; b) mäßige Verlangsamung; c) Amplitudendekrement nach der erster „Öffnen und Schließen“ - Sequenz.

4: schwer ausgeprägt: Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement.

3.6 Pronations- und Supinationsbewegungen der Hände: Arm vor dem Körper mit der Handfläche nach unten ausstrecken und dann die Handfläche schnellstmöglich und mit größtmöglicher Amplitude alternierend 10 Mal nach oben und nach unten zu wenden. Jeweils rechts und links!

0: Normal: Keine Probleme.

1: angedeutet vorhanden: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Bewegungsverzögerungen; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplituden-dekrement zum Ende der Aufgabe.

2: leicht ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Bewegungsunterbrechungen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplituden-dekrement mitten in der Übung.

3: mäßig ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Bewegungsunterbrechungen oder mindestens eine längere Pause („Ein-frieren“) in der fortlaufenden Bewegung; b) mäßige Verlangsamung; c) Amplitudendekrement nach erster „Supination-Pronation“ Sequenz.

4: schwer ausgeprägt: Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement.

3.7 Vorderfußtippen: Ferse in bequemer Position auf den Boden zu stellen und dann mit den Zehen 10 Mal mit größtmöglicher Amplitude und schnellstmöglich auf den Boden zu tippen. Jeweils rechts und links!

0: Normal: Keine Probleme.

1: angedeutet vorhanden: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Verzögerungen der Tippbewegungen; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement kurz vor dem 10ten Tippen.

2: leicht ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Bewegungsunterbrechungen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der Übung.

3: mäßig ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Bewegungsunterbrechungen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der fortlaufenden Bewegung; b) mäßige Verlangsamung; c) Amplitudendekrement nach dem erstem Tippen.

4: schwer ausgeprägt: Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement.

3.8 Beweglichkeit der Beine: Fuß in bequemer Position auf den Boden stellen und dann den Fuß 10 Mal mit größtmöglicher Amplitude und schnellstmöglich heben und auf den Boden stampfen. Jeweils rechts und links!

0: Normal: Keine Probleme.

1: angedeutet vorhanden: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) Regulärer Rhythmus ist gestört durch eine oder zwei Unterbrechungen oder Bewegungsverzögerungen; b) angedeutete Verlangsamung; c) Amplitudendekrement zum Ende der Aufgabe.

2: leicht ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) 3 bis 5 Bewegungsunterbrechungen; b) leichte Verlangsamung; c) Amplitudendekrement mitten in der Übung.

3: mäßig ausgeprägt: Mindestens eine der folgenden Schwierigkeiten: a) mehr als 5 Bewegungsunterbrechungen oder mindestens eine längere Pause („Einfrieren“) in der fortlaufenden Bewegung; b) moderate Verlangsamung; c) Amplitudendekrement nach dem erstem Aufstampfen.

4: schwer ausgeprägt: Patient kann die Aufgabe nicht oder nur schwerlich durchführen aufgrund von Verlangsamung, Unterbrechungen oder Dekrement.

3.9 Aufstehen vom Stuhl

0: Normal: Keine Schwierigkeiten. Patient kann schnell und ohne Verzögerung aufstehen.

1: angedeutet vorhanden Das Aufstehen erfolgt langsamer als normal oder es wird mehr als ein Versuch dazu benötigt; oder eine Bewegung zum Stuhlrand ist erforderlich, um aufstehen zu können.

Benutzung der Armlehnen ist jedoch nicht nötig.

2: leicht ausgeprägt: Patient drückt sich mit Hilfe der Armlehnen ohne Schwierigkeiten hoch.

3: mäßig ausgeprägt: Patient drückt sich hoch, aber neigt zum Zurückfallen; oder er muss es mehrmals unter Benutzung der Armlehnen versucht werden; Aufstehen ist jedoch ohne fremde Hilfe möglich.

4: schwer ausgeprägt: Kann nicht ohne Hilfe aufstehen.

3.10 Gehen und Gangbild: Schrittlamplitude, Schrittgeschwindigkeit, Höhe der Fußhebung, Schlurfen beim Gehen, Umdrehen, Mitschwingen der Arme, jedoch nicht ein „Freezing“.

0: Normal: Keine Probleme.

1: angedeutet vorhanden: Patient geht ohne Hilfe mit leichter Gangstörung.

2: leicht ausgeprägt: Patient geht ohne Hilfe, jedoch mit erheblicher Gangstörung.

3: mäßig ausgeprägt: Patient benötigt eine Gehhilfe für sicheres Gehen (Gehstock, Gehwagen). Ist aber in der Lage, ohne fremde Hilfe zu gehen.

4: schwer ausgeprägt: Patient kann gar nicht gehen oder nur mit fremder Hilfe.

3.11 Blockaden beim Gehen: Starthemmung und Trippelschritte

0: Normal: Keine Blockade beim Gehen.

1: angedeutet vorhanden: Eine Blockade beim Gehen tritt entweder beim Starten, Umdrehen oder Gehen durch den Türeingang auf und zeigt sich als nur eine Bewegungsunterbrechung bei einer dieser Bewegungsabläufe; danach werden fortlaufende fließende Bewegungen ohne Blockade

beim Geradeausgehen ausgeführt.

2: leicht ausgeprägt: Eine Blockade beim Gehen tritt beim Starten, Umdrehen oder Gehen durch den Türeingang auf, hierbei kommt es zu mehr als einer Bewegungsunterbrechung bei diesen Bewegungsabläufen, danach werden fortlaufende fließende Bewegungen ohne Blockaden beim Geradeausgehen ausgeführt.

3: mäßig ausgeprägt: Eine Blockade tritt einmal beim Geradeausgehen auf.

4: schwer ausgeprägt: Eine Blockade tritt mehrfach beim Geradeausgehen auf.

3.12 Posturale Instabilität: Es wird die Reaktion auf ein plötzliches Verlagern des Körpers durch ein schnelles, kräftiges Ziehen an den Schultern des Patienten geprüft.

0: Normal: Keine Probleme: Patient fängt sich nach einem oder zwei Schritten auf.

1: angedeutet vorhanden: 3-5 Schritte, Patient fängt sich jedoch ohne Hilfe auf.

2: leicht ausgeprägt: Mehr als 5 Schritte, Patient fängt sich jedoch ohne Hilfe auf.

3: mäßig ausgeprägt: Sicherer Stand, posturale Antwort ist jedoch nicht vorhanden; fällt, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen wird.

4: schwer ausgeprägt: Sehr instabil; neigt dazu, das Gleichgewicht spontan beziehungsweise auf ein leichtes Ziehen an den Schultern hin zu verlieren.

3.13 Körperhaltung

0: Normal: Keine Probleme.

1: Leicht: Nicht ganz aufrechte Haltung; die Körperhaltung könnte jedoch für eine ältere Person normal sein

2: Leicht ausgeprägt: Eindeutige Flexion, Skoliose oder Seitenneigung, aber der Patient kann die Haltung nach Aufforderung korrigieren

3: Mäßig ausgeprägt: Gebückte Haltung, Skoliose oder Seitenneigung, die vom Patienten willentlich zu einer aufrechten Haltung nicht korrigiert werden kann.

4: Schwer ausgeprägt: Flexion, Skoliose oder Seitenneigung mit ausgeprägter Haltungstörung.

3.14 Globale Spontanität der Bewegung (Bradykinese des Körpers)

0: Normal: Keine Probleme.

1: Angedeutet vorhanden: Angedeutete globale Verlangsamung und Verarmung der Spontanbewegungen.

2: Leicht ausgeprägt: Leichte globale Verlangsamung und Verarmung der Spontanbewegungen.

3: Mäßig ausgeprägt: Mäßig globale Verlangsamung und Verarmung der Spontanbewegungen.

4: Schwer ausgeprägt: Schwere globale Verlangsamung und Verarmung der Spontanbewegungen.

3.15 Haltetremor: Jeweils rechts und links!

0: Normal: Kein Tremor.

1: Angedeutet vorhanden: Tremor ist vorhanden, die Amplitude ist jedoch geringer als 1 cm.

2: Leicht ausgeprägt: Tremor mit einer Amplitude von mehr als 1 cm, aber geringer als 3 cm. 3: Mäßig

ausgeprägt: Tremor mit einer Amplitude von mindestens 3 cm, jedoch geringer als 10 cm.

4: Schwer ausgeprägt: Tremor mit einer Amplitude von mindestens 10 cm.

3.16 Bewegungstremor: Jeweils rechts und links!

0: Normal: Kein Tremor.

1: Angedeutet vorhanden: Tremor ist vorhanden, die Amplitude ist jedoch geringer als 1 cm.

2: Leicht ausgeprägt: Tremor mit einer Amplitude von mehr als 1 cm, aber geringer als 3 cm. 3: Mäßig

ausgeprägt: Tremor mit einer Amplitude von mindestens 3 cm, jedoch geringer als 10 cm.

4: Schwer ausgeprägt: Tremor mit einer Amplitude von mindestens 10 cm.

3.17 Amplitude des Ruhetremors: Der Ruhetremor wird gesondert an allen vier Extremitäten und an den Lippen/am Kiefer beurteilt.

Bewertung der Extremitäten (Rechte und linke untere Extremitäten, rechte und linke obere Extremitäten)

0: Normal: Kein Tremor.

1: Angedeutet vorhanden: < 1 cm maximale Amplitude.

2: Leicht ausgeprägt: > 1 cm, aber < 3 cm maximale Amplitude.

3: Mäßig ausgeprägt: 3-10 cm maximale Amplitude.

4: Schwer ausgeprägt: > 10 cm maximale Amplitude.

Bewertung der Lippen/des Kiefers

0: Normal: Kein Tremor.

1: Angedeutet vorhanden: < 1 cm maximale Amplitude.

2: Leicht ausgeprägt: > 1 cm, aber < 2cm maximale Amplitude.

3: Mäßig ausgeprägt: > 2 cm, aber < 3 cm maximale Amplitude.

4: Schwer ausgeprägt: > 3 cm maximale Amplitude.

3.18 Konstanz des Ruhetremors

0: Normal: Kein Tremor.

1: Angedeutet

vorhanden: Ruhetremor ist bei < 25% der gesamten Untersuchungszeit vorhanden.

2: Leicht ausgeprägt: Ruhetremor ist bei 26-50% der gesamten Untersuchungszeit vorhanden.

3: Mäßig ausgeprägt: Ruhetremor ist bei 51-75% der gesamten Untersuchungszeit vorhanden.

4: Schwer ausgeprägt: Ruhetremor ist bei > 75% der gesamten Untersuchungszeit vorhanden.

V: Motorische Komplikationen

4.1 Dauer der Dyskinesien

0: Normal: Keine Dyskinesien.

1: Angedeutet vorhanden: $\leq 25\%$ der Wachzeit tagsüber.

2: Leicht ausgeprägt: 26-50% der Wachzeit tagsüber.

3: Mäßig ausgeprägt: 51-75% der Wachzeit tagsüber.

4: Schwer ausgeprägt: > 75% der Wachzeit tagsüber.

4.2 Funktionelle Beeinträchtigungen: Hatten Sie während der letzten Woche häufig Schwierigkeiten Tätigkeiten durchzuführen oder unter Menschen zu sein, wenn diese ruckartigen Bewegungen aufgetreten sind? Hindern Sie diese Bewegungen bei Ihren Tätigkeiten oder beim Umgang mit anderen Menschen?

0: Normal: Keine Dyskinesien oder keine Beeinträchtigung der Aktivitäten oder sozialen Interaktionen durch Dyskinesien.

1: Angedeutet vorhanden: Dyskinesien beeinträchtigen wenige Aktivitäten, aber der Patient führt normalerweise alle Aktivitäten während der Dyskinesie-Perioden durch und nimmt an allen sozialen Interaktionen teil.

2: Leicht ausgeprägt: Dyskinesien beeinträchtigen mehrere Aktivitäten, aber der Patient führt normalerweise alle Aktivitäten während der Dyskinesie-Perioden durch und nimmt an allen sozialen Interaktionen teil.

3: Mäßig ausgeprägt: Dyskinesien beeinträchtigen die Aktivitäten soweit, dass der Patient während der Dyskinesie-Perioden gewisse Aktivitäten nicht durchführt oder nicht an sozialen Aktivitäten teilnimmt.

4: Schwer ausgeprägt: Dyskinesien beeinträchtigen die Funktion soweit, dass der Patient während der Dyskinesie- Perioden die meisten Aktivitäten nicht durchführt oder an den meisten sozialen Interaktionen nicht teilnimmt.

4.3 Dauer der *Off*-Phasen

0: Normal: Keine *Off*-Zeit.

1: Angedeutet vorhanden: $\geq 25\%$ der Wachzeit tagsüber.

2: Leicht ausgeprägt: 26-50% der Wachzeit tagsüber.

3: Mäßig ausgeprägt: 51-75% der Wachzeit tagsüber.

4: Schwer ausgeprägt: > 75% der Wachzeit tagsüber.

4.4 Funktionelle Beeinträchtigungen durch Fluktuationen: Überlegen Sie, wann diese schlechten Phasen oder *Off*-Phasen während der letzten Woche aufgetreten sind. Haben Sie für gewöhnlich mehr Schwierigkeiten bei Ihren Tätigkeiten oder beim Umgang mit anderen Menschen im Vergleich zum Rest des Tages, wenn Sie die Wirkung Ihrer Medikamente spüren? Gibt es bestimmte Tätigkeiten, die Sie normaler-

weise während einer guten Periode durchführen und mit denen Sie während der schlechten Periode Probleme haben beziehungsweise deren Ausführung Sie dann vollständig einstellen?

0: Normal: Keine Fluktuationen oder keine Beeinträchtigung der Aktivitäten oder sozialen Interaktionen durch Fluktuationen.

1: Angedeutet vorhanden: Fluktuationen beeinträchtigen einzelne Aktivitäten, aber der Patient führt trotzdem alle Aktivitäten während der *Off*-Phase durch und nimmt an allen sozialen Interaktionen teil, die typischerweise in der *ON* - Phase stattfinden.

2: Leicht ausgeprägt: Fluktuationen beeinträchtigen mehrere Aktivitäten, aber der Patient führt

normalerweise alle Aktivitäten während der *Off* -Phase durch und nimmt an allen

sozialen Interaktionen teil, die typischerweise in der *On*-Phase stattfinden.

3: Mäßig ausgeprägt: Fluktuationen beeinträchtigen die Durchführung der Aktivitäten während der *Off* -Phase soweit, dass der Patient gewisse Aktivitäten nicht durchführt und an gewissen sozialen Interaktionen nicht teilnimmt, die typischerweise in der *On* - Phase stattfinden.

4: Schwer ausgeprägt: Fluktuationen beeinträchtigen die Funktion soweit, dass der Patient während der *Off* -Phase die meisten Aktivitäten nicht durchführt oder an den meisten sozialen Interaktionen nicht teilnimmt, die typischerweise in der *On*-Phase stattfinden.

4.5 Komplexität der motorischen Fluktuationen: Haben Sie während der letzten Woche gewusst, wann die schlechten Phasen auftreten würden? Mit anderen Worten, kommen Ihre schlechten Phasen immer oder meistens zu einer bestimmten Zeit? Kommen sie nur manchmal zu einer bestimmten Zeit? Sind Ihre schlechten Phasen absolut unvorhersehbar?

0: Normal: Keine motorischen Fluktuationen.

1: Angedeutet vorhanden: *Off*-Phasen sind immer oder fast immer vorhersehbar (>75%)

2: Leicht ausgeprägt: *Off*-Phasen sind meistens vorhersehbar (51-75%)

3: Mäßig ausgeprägt: *Off*-Phasen sind manchmal vorhersehbar (26-50%)

4: Schwer ausgeprägt: *Off*-Phasen sind selten vorhersehbar ($\leq 25\%$)

4.6 Schmerzhaftes Dystonien: Kommt es während dieser schlechten Phasen oder *Off*-Phasen zu schmerzhaften Verkrampfungen oder Spasmen?

0: Normal: Keine Dystonie oder keine *Off*-Phase.

1: Angedeutet vorhanden: <25% der Zeit im *Off*-Stadium.

2: Leicht ausgeprägt: 26-50% der Zeit im *Off*-Stadium.

3: Mäßig ausgeprägt: 51-75% der Zeit im *Off*-Stadium.

4: Schwer ausgeprägt: > 75% der Zeit im *Off*-Stadium.

Anlage 8-STOPP-Kriterien (*Screening Tool for Older Persons' inappropriate Prescriptions*)

Freie Übersetzung durch Julia Kruse

Die folgenden Arzneistoffe gelten als potentiell inadäquat bei Patienten ≥ 65 Jahre.

A. Herzkreislaufsystem

- A1 Digoxin in einer Langzeitdosierung $> 125 \mu\text{g}/\text{Tag}$ bei eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{GFR} < 50 \text{ ml}/\text{min}$) (erhöhtes Intoxikationsrisiko)
- A2 Schleifendiuretika zur ausschließlichen Behandlung von Beinödemen, d.h. keine klinischen Anzeichen einer Herzinsuffizienz (keine Evidenz; Kompressionsstrümpfe üblicherweise angemessener)
- A3 Schleifendiuretika als *first-line* Monotherapie gegen arterielle Hypertonie (sichere und effektivere Alternativen verfügbar)
- A4 Thiazid-Diuretika bei Zustand nach einem Gichtanfall (kann Gicht verschlechtern)
- A5 Nicht-kardioselektive Beta-Blocker bei COPD (Risiko eines Bronchospasmus)
- A6 Beta-Blocker in Kombination mit Verapamil (Risiko eines AV-Blocks)
- A7 Einsatz von Diltiazem oder Verapamil bei Herzinsuffizienz der Stufe NYHA III oder NYHA IV (kann die Herzinsuffizienz verschlechtern)
- A8 Calciumkanalinhibitoren bei chronischer Obstipation (können Obstipation verstärken)
- A9 Kombiniertes Einsatz von Acetylsalicylsäure und Phenprocoumon (Warfarin**) ohne Verordnung eines H₂-Rezeptor-Antagonisten (ausgenommen Cimetidin, aufgrund der Interaktion mit Phenprocoumon (Warfarin**)) oder eines Protonenpumpeninhibitors (hohes Risiko gastrointestinaler Blutungen)
- A10* Dipyridamol als Monotherapie zur sekundären kardiovaskulären Prävention (keine Evidenz)
- A11 Acetylsalicylsäure bei Zustand nach peptischen Ulkus ohne Verschreibung eines H₂-Rezeptor-Antagonisten oder Protonenpumpenhemmers (erhöhtes Blutungsrisiko)
- A12 Acetylsalicylsäure in Dosierungen $> 150 \text{ mg}/\text{Tag}$ (erhöhtes Blutungsrisiko; keine Evidenz für bessere Wirksamkeit)

- A13 Acetylsalicylsäure bei Nichtvorhandensein koronarer, cerebraler oder peripheren Gefäß-Krankheiten oder eines arteriellen Verschluss-Ereignisses (nicht indiziert)
- A14 Acetylsalicylsäure zur Behandlung von Schwindel der nicht klar einer cerebrovaskulären Krankheit zuzuschreiben ist (nicht indiziert)
- A15 Phenprocoumon (Warfarin**) für länger als 6 Monate bei erstmaligem Auftreten unkomplizierter tiefer Venenthrombosen (keine gesicherter Benefit)
- A16 Phenprocoumon (Warfarin**) für länger als 12 Monate bei erstmaligem Auftreten einer unkomplizierten pulmonaren Embolie für (keine gesicherter Benefit)
- A17 Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Dipyridamol oder Phenprocoumon (Warfarin**) bei gleichzeitiger Hämophilie (Bluterkrankheit) (erhöhtes Blutungsrisiko)

B. Zentrales Nervensystem und Psychopharmaka

- B1 Trizyklische Antidepressiva bei Demenz (Risiko der Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten)
- B2 Trizyklische Antidepressiva bei Glaukom (können ein Glaukom verschlechtern)
- B3 Trizyklische Antidepressiva bei kardialen Erregungsleitungsstörungen (Proarrhythmische Effekte)
- B4 Trizyklische Antidepressiva bei Obstipation (können eine Obstipation verstärken)
- B5 Trizyklische Antidepressiva in Kombination mit Opiaten oder Calciumkanalinhhibitoren (Risiko schwerer Obstipation)
- B6 Trizyklische Antidepressiva bei Prostatahypertrophie oder bei einer Vorgeschichte einer Harnretention (Risiko der Harnretention)
- B7 Langzeiteinnahme (d.h. > 1 Monat) langwirksamer Benzodiazepine, z.B. Chlordiazepoxid**, Flurazepam, Nitrazepam, Chlorazepat** und Benzodiazepine mit langwirksamen Metaboliten, z.B. Diazepam (Risiko einer verlängerten Sedierung, Verwirrung, Gleichgewichtsstörungen, Stürze)
- B8 Langzeiteinnahme (d.h. > 1 Monat) von Neuroleptika als Dauerhypnotika (Risiko der Verwirrung; Hypotension; extrapyramidalmotorischen UAWen, Stürze)
- B9 Langzeiteinnahme (> 1 Monat) von Neuroleptika bei Morbus Parkinson (können extrapyramidalmotorische Störungen verstärken)
- B10 Phenothiazine bei Epileptikern (können die Krampfschwelle herabsetzen)

- B11 Anticholinergika um extrapyramidal-motorische UAWen von Neuroleptika zu behandeln (Gefahr einer anticholinergen Intoxikation)
- B12 Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) bei Zustand nach klinisch signifikanter Hyponatriämie (nicht-iatrogene Hyponatriämie < 130 mmol/l während der letzten 2 Monate)
- B13 Anhaltender Gebrauch (> 1 Woche) von Antihistaminika der 1. Generation, z.B. Diphenhydramin, Chlorphenamin, Cyclizine**, Promethazin (Gefahr der Sedierung und anticholinergischer UAWen)

C. Gastrointestinales System

- C1 Diphenoxylat**, Loperamid oder Codeinphosphat zur Behandlung schwerer Diarrhoe unbekannter Ursache (Risiko einer verzögerten Diagnose; kann eine Obstipation verstärken mit Überlauf-Diarrhoe; kann ein Megakolon bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED) auslösen; kann die Genese einer unerkannter Gastroenteritis verzögern)
- C2 Diphenoxylat**, Loperamid oder Codeinphosphat zur Behandlung schwerer infektiöser Gastroenteritis, z.B. blutiger Durchfall, hohes Fieber oder schwere systemische Intoxikation (Risiko schwerer Exazerbationen oder Verschleppung einer Infektion)
- C3 Prochlorperazin** oder Metoclopramid bei Parkinson (kann Parkinsonismus verschlechtern)
- C4 PPI bei peptischem Ulkus in voller therapeutischer Dosis länger als 8 Wochen (früheres Absetzen oder Reduktion auf prophylaktische Erhaltungsdosis bei peptischen Ulkus, Oesophagitis oder GERD indiziert)
- C5 Anticholinerge spasmolytische Arzneimittel bei chronischer Obstipation (Obstipation kann sich verschlechtern)

D. Respiratorisches System

- D1 Theophyllin als Monotherapie bei COPD (sicherere, effektivere Alternativen; Risiko unerwünschter UAWen, aufgrund geringer therapeutischer Breite)
- D2 Systemische Corticoide anstatt inhalativer Corticoide als Erhaltungstherapie bei moderater bis schwerer COPD (unnötige Aussetzung vor LangzeitUAWen durch systemische Corticoide)
- D3 Vernebeltes Ipratropiumbromid bei Glaukom (kann Glaukom verschlechtern)

E. Bewegungsapparat

- E1 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) bei Zustand nach peptischen Ulkus oder gastrointestinalen Blutungen, sofern keine H₂-Rezeptorantagonisten, PPIs oder Misoprostol verschrieben sind (Gefahr des Wiederauftretens eines peptischen Ulkus)
- E2 NSAR bei moderater bis schwerer Hypertension (moderat: 160/100 mmHg – 179/109 mmHg; schwer: \geq 180/110 mmHg) (Gefahr der Verschlechterung des Bluthochdrucks)
- E3 NSAR bei Herzinsuffizienz (Risiko der Verschlechterung der Herzinsuffizienz)
- E4 Langzeiteinnahme von NSAR (> 3 Monate) zur Linderung leichter Gelenkschmerzen bei Arthrose (andere Analgetika sind vorzuziehen und gewöhnlich zur Schmerzsenkung ebenso effektiv)
- E5 Kombination von Phenprocoumon (Warfarin**) und NSAR (Risiko gastrointestinaler Blutungen)
- E6 NSAR bei chronischer Niereninsuffizienz (GFR 20-50 ml/min) (Risiko der Verschlechterung der Nierenleistung)
- E7 Langzeiteinnahme von Corticoiden (> 3 Monate) als Monotherapie gegen rheumatoide Arthritis oder Arthrose (Risiko schwerer systemischer Corticoid-UAWen)
- E8 Langzeiteinnahme von NSAR oder Colchizin zur Dauerbehandlung der Gicht, wenn keine Kontraindikation für Allopurinol besteht (Allopurinol erste Wahl zur Gichtprophylaxe)

F. Urogenitalsystem

- F1 Anticholinergika für die Blase bei Demenz (Risiko der Verwirrung; Agitiertheit)
- F2 Anticholinergika für die Blase bei chronischem Glaukom (Gefahr der Glaukomverschlechterung)
- F3 Anticholinergika für die Blase bei chronischer Obstipation (Gefahr der Verstärkung der Obstipation)
- F4 Anticholinergika für die Blase bei chronischer Prostatahyperplasie (Risiko der Harnretention)
- F5 Alpha-Blocker bei Männern bei häufiger Harninkontinenz d.h. eine oder mehrere Inkontinenz-Episoden täglich (Risiko der Harninkontinenzverschlechterung)

F6 Alpha-Blocker bei Verwendung eines Dauerkatheters, d.h. länger als 2 Monate (Arzneimittel nicht indiziert)

G. Endokrines System

- G1 Glibenclamid bei Typ-2-Diabetes mellitus (Gefahr einer Hypoglykämie)
- G2 Betablocker bei Diabetes mellitus und regelmäßigen hypoglykämischen Episoden, z.B. > 1 Episode pro Monat (Gefahr der Maskierung von Symptomen der Hypoglykämie)
- G3 Östrogene bei Zustand nach Brustkrebs oder venöser Thromboembolien (erhöhtes Rückfallrisiko)
- G4 Östrogene ohne Progesteron bei Patientinnen mit intaktem Uterus (erhöhtes Gebärmutterkrebsrisiko)

H. Arzneimittel die sich nachteilig auf sturzgefährdete Patienten auswirken können

- H1 Benzodiazepine (sedierend; können das Empfindungsvermögen herabsetzen; Gleichgewichtsbeeinflussung)
- H2 Neuroleptika (können zu Gangveränderungen oder Parkinsonismus führen)
- H3 Antihistaminika der 1. Generation (sedierend; können das Empfindungsvermögen herabsetzen)
- H4 Vasodilatoren, die eine Hypotension verursachen können, bei Patienten mit orthostatischer Dysregulation, d.h. mit regelmäßigen systolischen Blutdruckabfall von > 20 mmHg (Synkopen; Stürze)
- H5 Langzeiteinnahme von Opiaten bei Patienten mit rezidivierenden Stürzen (Gefahr orthostatischer Dysregulation; Schwindel)

I. Schmerzmittel

- I1 Langzeiteinnahme starker Opioide, z.B. Morphin oder Fentanyl als *first-line* Therapie gegen leichte bis moderate Schmerzen (WHO-Stufenschema nicht beachtet)
- I2 Regelmäßige Einnahme von Opiaten für länger als 2 Wochen bei chronischer Obstipation ohne gleichzeitige Einnahme von Laxantien (Risiko schwerer Obstipation)

- I3 Langzeiteinnahme von Opiaten bei Demenzpatienten, die nicht palliativ versorgt werden oder gegen moderates bis schweres chronisches Schmerzsyndrom therapiert werden (Gefahr der kognitiven Leistungsver schlechterung)

J. Doppelverschreibungen

- J Jede regelmäßige Doppelverschreibung einer Arzneistoffklasse, z.B. von zwei Opiaten, NSAR, SSRI, Schleifendiuretika, ACE-Hemmern (Optimierung der Monotherapie sollte vorgezogen werden, bevor eine neue Arzneistoffklasse hinzugezogen wird). Ausgeschlossen sind Doppelverschreibungen, die als Bedarfsmedikation erforderlich sind, z.B. zwei inhalierbare Beta-2-Agonisten (lang- und kurzwirksam) bei Asthma oder COPD sowie Opiate zur Behandlung von Durchbruchschmerzen

* als Monotherapie nicht auf dem deutschen Markt verfügbar

** Arzneistoff nicht auf dem deutschen Markt verfügbar

Anlage 9-START-Kriterien (*Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*)

Freie Übersetzung durch Julia Kruse

Diese Arzneistoffe sollten für Patienten ≥ 65 Jahre mit den aufgeführten Diagnosen erwogen werden, wenn keine Kontraindikation gegen die Medikation existiert.

A. Herzkreislaufsystem

- A1 Phenprocoumon (Warfarin**) bei chronischem Vorhofflimmern
- A2 Acetylsalicylsäure (als TAH*) bei chronischem Vorhofflimmern, bei Phenprocoumon- (Warfarin-**) Kontraindikation
- A3 Acetylsalicylsäure (als TAH*) oder Clopidogrel bei Zustand nach arteriosklerotischer koronarer, cerebraler oder peripherer Gefäßkrankheit, wenn der Patient im Sinus-Rhythmus ist
- A4 Antihypertensive Therapie bei dauerhaft erhöhtem systolischem Blutdruck > 160 mmHg
- A5 Statintherapie bei Zustand nach koronarer, cerebraler oder peripherer Gefäßkrankheit, wenn der Patient den normalen Tätigkeiten des Lebens nachgehen kann (funktioneller Status) und die Lebenserwartung > 5 Jahre ist
- A6 ACE-Hemmer bei chronischer Herzinsuffizienz
- A7 ACE-Hemmer bei Zustand nach Myokardinfarkt
- A8 β -Blocker bei chronisch stabiler Angina pectoris

B. Respiratorisches System

- B1 Regelmäßige Inhalation von β 2-Sympathomimetika oder Parasympatholytika bei leichtem bis moderaten Asthma oder COPD
- B2 Regelmäßige Inhalation von Corticoiden bei moderatem bis schweren Asthma oder COPD mit prognostiziertem FEV1 $< 50\%$
- B3 Dauerhafte Sauerstofftherapie bei chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 ($pO_2 < 8,0$ kPa; $pCO_2 < 6,5$ kPa) oder Typ 2 ($pO_2 < 8,0$ kPa; $pCO_2 > 6,5$ kPa)

C. Zentrales Nervensystem

- C1 Levodopa beim idiopathischen Morbus Parkinson mit funktionellen Störungen und daraus resultierender körperlicher Einschränkung
- C2 Antidepressiva bei moderaten bis schweren depressiven Symptomen, die bereits mindestens drei Monate andauern

D. Gastrointestinales System

- D1 Protonenpumpenhemmer bei schwerer gastroösophagealer Refluxkrankheit oder peptischer Ösophagusstenose
- D2 Ballaststoffhaltige Nahrungsergänzung bei chronischer, symptomatischer Divertikulose mit Obstipation

E. Bewegungssystem

- E1 Basistherapeutika (DMARDs) bei rheumatischen Erkrankungen die seit > 12 Wochen bestehen
- E2 Bisphosphonate bei Patienten mit dauerhafter oraler Corticoid-Therapie
- E3 Calcium und Vitamin D bei Patienten mit bekannter Osteoporose (radiologischer Nachweis, vorhergehende Frakturen oder Kyphose)

F. Endokrines System

- F1 Metformin bei Typ 2 Diabetes mit/ohne metabolisches Syndrom (ohne Einschränkung der Nierenfunktion, d.h. GFR < 50 ml/min)
- F2 ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker bei Diabetes mit Nephropathie, z.B. festgestellte Proteinurie oder Mikroalbuminurie (> 30 mg / 24 h) mit/ohne Nierenfunktionseinschränkung (GFR < 50 ml/min)
- F3 Antiaggregatorische Therapie bei Diabetes Mellitus, wenn ein oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren bestehen (Hypertension, Hypercholesterolemie, Rauchen)
- F4 Statintherapie bei Diabetes mellitus, wenn ein oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren vorliegen

* Acetylsalicylsäure als Thrombozytenaggregationshemmer

** Arzneistoff nicht auf dem deutschen Markt verfügbar

Anlage 10-PIE-Doc[®] Klassifizierung (Version Mai 2007)

Problemebene

Arzneimittelauswahl

- A1 Arzneimittel für die Indikation ungeeignet
- A2 Physiologische Kontraindikation nicht berücksichtigt (z.B. Schwangerschaft, Alter, Geschlecht)
- A3 Kontraindikation durch Begleiterkrankungen nicht berücksichtigt
- A4 unbeabsichtigte Doppelverordnung des gleichen Wirkstoffs
- A5 unbeabsichtigte Doppelverordnung der gleichen Wirkstoffgruppe
- A6 Verordnung ohne entsprechende Applikationshilfe, Zubehörteile, etc.
- A7 Verordnung einer falschen Stärke
- A8 Unzweckmäßige Darreichungsform
- A9 Unzweckmäßige Packungsgröße
- A10 falsche oder unleserliche Schreibweise des Handelsnamen
- A11 Arzneimittel außer Handel
- A12a Verordnung, obwohl Indikation nicht mehr vorhanden
- A12b keine Verordnung, obwohl Indikation vorhanden
- A13 Vermutliche Verwechslung des AM Namen bei der Verordnung
- A14 unzweckmäßige Substitution bei der Verordnung.

Compliance

- C1 Mangelndes Wissen des Patienten über korrekte Anwendung
- C2 praktische Handhabungsprobleme
- C3 Patient wendet Arzneimittel ohne vorliegende Indikation an (bewusst-Missbrauch oder unbewusst; Rezeptfälschung)
- C4 Patient wendet empfohlenes Arzneimittel nicht/unzureichend an (da keine Wirkung, Zuzahlung zu hoch)
- C5 selbstständige Veränderung der empfohlenen Dosierung
- C6 unzweckmäßige Dauer der Anwendung durch Patienten (zu kurze/zu lange Anwendung)
- C7 unzweckmäßiger Anwendungszeitpunkt

Dosierung

- D1 Patient kennt Dosierung nicht
- D2 Verordnung ohne Angabe der Stärke, wenn mehrere Stärken verfügbar
- D3 Überdosierung
- D4 Unterdosierung
- D5 Unzweckmäßige Dosierungsintervalle
- D6 kein oder unzureichendes TDM wo erforderlich

Interaktion

- W1 Hinweis auf Interaktion durch Literatur
- W2 Symptome einer Interaktion
- W3 Angst des Patienten vor Interaktion
- W4 Interaktion mit Nahrungsmitteln

UAW

- U1 Angst des Patienten vor UAW
- U2 Symptome einer UAW (inkl. Allergie)
- U3 Medikationsstopp auf Grund einer nicht akzeptablen Unverträglichkeit
- U4 Behandlung einer UAW durch zusätzliche Medikation

sonstige Probleme

- SK1 Text der Packungsbeilage zu schwierig
- SK2 falsch verarbeitete Informationen von anderen Heilberuflern
- SK3 Sprachliche Verständigungsschwierigkeiten
- SP1 begrenztes Wissen über die Art der Erkrankung
- SP2 unspezifische Angst vor AM-Anwendung
- SP3 Unzufriedenheit mit der gegenwärtigen Behandlung
- SP4 unzweckmäßiger Lebensstil des Patienten
- SP5 Patient möchte sein bisheriges AM nicht wechseln
- ST1 Verordnung erfolgte für den falschen Patienten
- ST2 Probleme mit der Kostenübernahme durch die Krankenkasse
- ST3 unvollständige oder unleserliche Verordnung
- ST5 Schadhafte Arzneiform beziehungsweise defekte Geräte

Interventionsebene

Allgemeine Interventionen

- lallg0 keine Intervention nötig
- lallg1 Befragung und Beratung des Patienten
- lallg2 Kontaktaufnahme mit dem Arzt
- lallg3 Verweis des Patienten an den Arzt
- lallg4 Vermittlung des Patienten an andere Heilberufler
- lallg5 Vermittlung des Patienten an Selbsthilfegruppen
- lallg6 Gespräch mit Angehörigen des Patienten
- lallg7 Bestücken einer Medikamentenbox in der Apotheke

Intervention Arzneimittelauswahl

- IA1 Substitution eines besser geeigneten Arzneimittels (Kontraindikationen berücksichtigt)
- IA4 Empfehlung zum Absetzen eines Arzneimittels
- IA6 Bereitstellung von Applikationshilfen
- IA7 Ermittlung der korrekten Stärke
- IA8 Ermittlung der korrekten Darreichungsform
- IA9 Ermittlung der korrekten Packungsgröße
- IA10 Klärung der Schreibweise des Handelsnamens
- IA11 Klärung bezüglich einer adäquaten Versorgung
- IA12 Klärung einer nicht tolerierbaren Substitution

Intervention-Compliance

- IC1 Hinweise zur korrekten Applikation
- IC2 Demonstration der korrekten Applikation, Üben mit Patient
- IC3 Aufklärung über Risiken einer nicht indikationsgerechten Arzneimittel-Anwendung
- IC4 Klärung der Ursachen für eine primäre non-Compliance
- IC5 Klärung der Ursache für eine Veränderung der empfohlenen Dosierung durch Patientenberatung
- IC6 Beratung bezüglich einer optimalen Anwendungsdauer
- IC7 Beratung bezüglich eines optimalen Anwendungszeitpunkt

- IC8 Initiieren eines *Drug-Monitorings*, Info an den Arzt
- IC9 Meldung einer UAW an die Behörde

Intervention-Dosierung

- ID1 Information des Patienten über Dosierung
- ID2 Ermittlung der korrekten Stärke
- ID3 Verringerung der Dosis
- ID4 Erhöhung der Dosis
- ID5 Empfehlung zweckmäßiger Dosierungsintervalle

Intervention-Interaktionen

- IW1 Versuch zur Klärung der klinischen Relevanz der Interaktion
- IW2 Beobachtung von Interaktion Symptomen, Versuch Klärung mit dem Arzt
- IW3 Beratung des Patienten bei Angst vor einer Interaktion
- IW4 Erläuterung möglicher Interaktionen und Gegenmaßnahmen
- IW0 keine Intervention nötig

Intervention-UAW

- IU1 Beratung des Patienten bei Angst vor UAW
- IU2 Erfassung von Symptomen einer UAW, Versuch Klärung mit Arzt
- IU3 Versuch, dem Arzt einen Medikationswechsel vorzuschlagen
- IU4 Meldung einer UAW an die Behörde

Intervention-sonstige Probleme

- ISK1 Erläuterung der Packungsbeilage
- ISK2 Ausführliche Erläuterung von Zusammenhängen, Abbau von Fehlteilen
- ISK3 Versuch einer Erläuterung bei sprachlichen Verständigungsschwierigkeiten
- ISP1 Aufklärung des Patienten über Art der Erkrankung
- ISP2 Abbau von Angst und Vorurteilen vor Anwendung des Arzneimittel
- ISP3 Klärung von Ursachen der Unzufriedenheit der aktuellen Behandlung
- ISP4 Hinweise zu einem gesundheitsfördernden Lebensstil des Patienten
- ISP5 Erklärung der Unterschiede zwischen bisherigem und neuen Arzneimittel
- ISP6 Beratung zu Behandlungsmöglichkeiten von Beschwerden, Empfehlungen zum Arztbesuch

- IST1 Klärung der Identität von Verordnung des Patienten
- IST2 Rücksprache mit der Krankenkasse
- IST3 Klärung bei unvollständig oder unleserlich ausgefülltes Rezept
- IST5 Ersatz schadhafter Arzneiform beziehungsweise defekte Geräte; Reklamation an den Hersteller

Ergebnisebene

Ergebnis allgemein

- E1 Arzneimittel abgesetzt (keine Neues begonnen)
- E2 Arzneimittel gewechselt
- E3 Arzneiform gewechselt (Wirkstoff identisch)
- E4 Anleitung zur Arzneimittelanwendung geändert
- E5 zusätzliches Arzneimittel begonnen
- E6 Dosierung geändert
- E7 zusätzliche Verordnung ausgestellt
- E8 verbesserte Anwendung des Arzneimittels durch den Patienten
- E9 Missverständnis aufgeklärt
- E10 keine Ergebnisse erreicht

Ergebnisse der Intervention

- EG1 Patient berichtet über Symptomlinderung
- EG2 Arzt berichtet über Symptombesserung
- EG3 Verbesserung der Laborwerte
- EG4 Verbesserung von Messwerten (Blutdruck, Blutzucker, etc.)
- ES1 Patientenwissen über die Krankheit verbessert
- ES2 Patientenwissen über Arzneimittel verbessert
- ES3 Vermeidung schädlicher Arzneimittel-Wirkung
- ES4 Verbesserung der *Compliance*
- ET1 altersgerechte Verschreibung erzielt
- ET2 Leitliniengerechte Verschreibung erzielt
- EK1 Reduzierung der Arzneimittel-Kosten
- EK2 Vermeidung Krankenhauseinweisung

Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit wie diese braucht die Unterstützung zahlreicher Personen und Institutionen, bei denen ich mich aufs herzlichste bedanken möchte.

Mein besonderer Dank geht vor allem an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. Georg Hempel, der mir stets mit seinem Fachwissen zur Seite stand und mit viel Geduld, konstruktiver Kritik und ermutigendem Zuspruch das Gelingen dieser Arbeit erst ermöglichte.

Mein Dank gilt allen, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nie zustande gekommen wäre. Hierzu zählen in erster Linie die anonym gebliebenen Patienten in der Betreuungsstudie sowie deren Ärzte, Pfleger und Angehörigen. Ohne das Engagement und die kompetente Zusammenarbeit der behandelnden Neurologen und Hausärzte wäre diese Studie nicht möglich gewesen. Auch möchte ich den lokalen Verbänden der Selbsthilfeorganisation der deutschen Parkinsonvereinigung, dPV für die angenehme Zusammenarbeit danken.

Ich bedanke mich sehr herzlich für die finanzielle Unterstützung dieser Dissertation durch die Apothekerstiftung Westfalen-Lippe.

Publikationen

Originalartikel

Henrichsmann M, Hempel G. Impact of Medication Therapy Management in patients with Parkinson's disease. International Journal of Clinical Pharmacy. (Accepted for publication), 2015.

Henrichsmann M. Pharmakotherapie des Morbus Parkinson. Fortbildung aktuell- Das Journal. 2012, 3: 16-25.

Buchbeiträge

Rose O, Friedland . Angewandte Pharmakotherapie, 1. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart. 2014. ISBN-10: 3804731716.

Poster

Henrichsmann M, Hempel G. Optimierung der Pharmakotherapie von Patienten mit Morbus Parkinson durch intensive pharmazeutische Betreuung. Doktoranden-workshop im Rahmen der PCNE-Tagung, Berlin. 2013.