

Medikamentöse Interaktionen in der Parkinson-Therapie

I. Csoti, F. Fornadi

Gertrudis Klinik, Leun-Biskirchen

Zusammenfassung

Die medikamentöse Therapie eines Parkinson-Patienten ist bereits sehr komplex und erfordert fundierte Kenntnisse möglicher Neben- und Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen parkinson-spezifischen Substanzgruppen. Die Multimorbidität der Patienten und die damit häufig nicht zu vermeidende Polypragmasie führen zusätzlich zu einem exponentiell steigenden Risiko für medikamentöse Interaktionen. Trotz evidenzbasierter Behandlung der einzelnen Krankheitsbilder ist es unter diesen Bedingungen in der Praxis oft nicht einfach, das pharmakologische Gesamtbild im Auge zu behalten.

Schlüsselwörter: Parkinson-Syndrom, medikamentöse Interaktionen, Nebenwirkungen, L-Dopa

Drug interactions in parkinsonian syndrome/Parkinson's disease

I. Csoti, F. Fornadi

Abstract

Medical therapy for patients with Parkinson's disease is complex and requires profound knowledge of possible side effects and interactions between different anti-Parkinson drugs. Pharmacotherapy is further complicated by additional drugs prescribed to patients with multimorbidity. Thus, even with evidence-based symptomatic treatment, management of side effects and drug interactions is a challenging task for the clinician.

Key words: parkinson's disease, drug interactions, side effects, levodopa

© Hippocampus Verlag 2008

Einleitung

Die kontinuierliche Einführung hochselektiv in physiologische und pathophysiologische Prozesse des Organismus eingreifender Arzneistoffe hat in den vergangenen Jahren die moderne Parkinson-Therapie und deren Erfolge entscheidend geprägt. Neben dem klassischen L-Dopa in Kombination mit Dextracarboxylasehemmern stehen MAO-B-Inhibitoren, COMT-Hemmer, ergoline und nichtergoline Dopaminagonisten, Anticholinergika und NMDA-Antagonisten für eine auf den einzelnen Patienten zugeschnittene individuelle Arzneimitteltherapie zur Verfügung. Antidepressiva, Antidementiva und Neuroleptika ergänzen das Behandlungskonzept in bestimmten Krankheitsphasen. Gewachsen ist damit jedoch auch die Gefahr von Interaktionen, welche durch die umfangreiche medikamentöse Zusatzbehandlung der meist älteren, multimorbiden Patienten noch potenziert wird. Die häufigsten, wich-

tigsten und ungewöhnlichsten Interaktionen im Bereich der Parkinson-Therapie sollen hier diskutiert werden. Für unzählige weitere Kombinationen stehen die entsprechenden Fachinformationen und auch eine große Auswahl von Online-Interaktionsdatenbanken zur Verfügung (www.parkinson-foerderverein.de/wechsel.htm – CD über die Korrespondenzadresse anzufragen, www.fachinfo.de, www.infomed.org/pharma-kritik/arzneimittelinfo.php, www.parkinson-datenbank.de, http://psychopharmaka.psychic-realities.net/global/download/Psychopharmaka_AUT.pdf etc.). Selbst dabei ist jedoch zu beachten, dass die im Beipackzettel oder in der Fachinformation aufgeführten Interaktionen Erfahrungswerte sind und keinesfalls einen Anspruch auf Vollständigkeit haben. Viele klinisch relevanten Interaktionen oder Nebenwirkungen werden erst nach der Zulassung bekannt, wenn sich der Arzneistoff nicht bei Probanden einer Zulassungsstudie (jeder von uns weiß, wie streng die Ein- und Ausschlusskriterien für der-

artige Studien sind), sondern in der breiten, unselektierten Bevölkerung behaupten muss. Dann ist es an uns, diese Nebenwirkungen oder Interaktionen zu melden. Tun wir das immer?

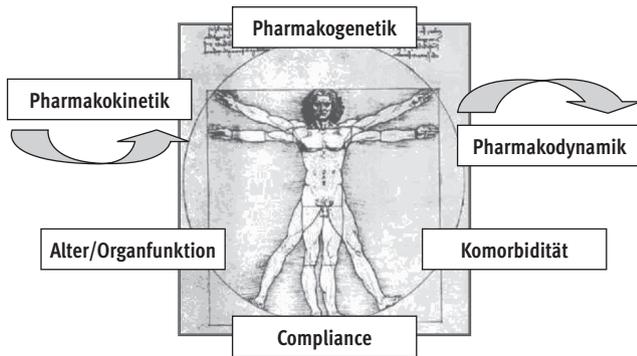


Abb. 1: Wodurch wird der pharmakologische Effekt eines AZM beeinflusst



Abb. 2: Laut einer Metaanalyse [29] starben 1994 in den USA 106.000 Patienten an den Folgen einer UAW (unerwünschten Arzneimittelwirkung) (Bildquelle: ABDA)

Entsprechend ihrem pharmakologischen Entstehungsmechanismus können Arzneimittelinteraktionen pharmakokinetisch oder pharmakodynamisch bedingt sein. Sie können zu einer Wirkungsverstärkung bis hin zur Intoxikation (Abb. 2) oder zu einer Wirkungsabschwächung bis hin zur Wirkungslosigkeit führen. Dabei beschreibt die Pharmakodynamik die quantitative und qualitative Einflussnahme eines Arzneistoffes auf den Körper und somit die eigentliche pharmakologische Wirkung. Sie liefert die Antwort auf die Frage: »Was macht das Medikament mit dem Organismus?« Die Pharmakokinetik dagegen beantwortet die Frage: »Was macht der Organismus mit dem Medikament?« [27]. Zu den pharmakokinetischen Prozessen, welche für den zeitabhängigen Verlauf der Konzentration eines Arzneistoffes im Körper des Patienten verantwortlich sind, gehören die Aufnahme und Verteilung des Stoffes im Körper, der biochemische Um- und Abbau und die Aus-

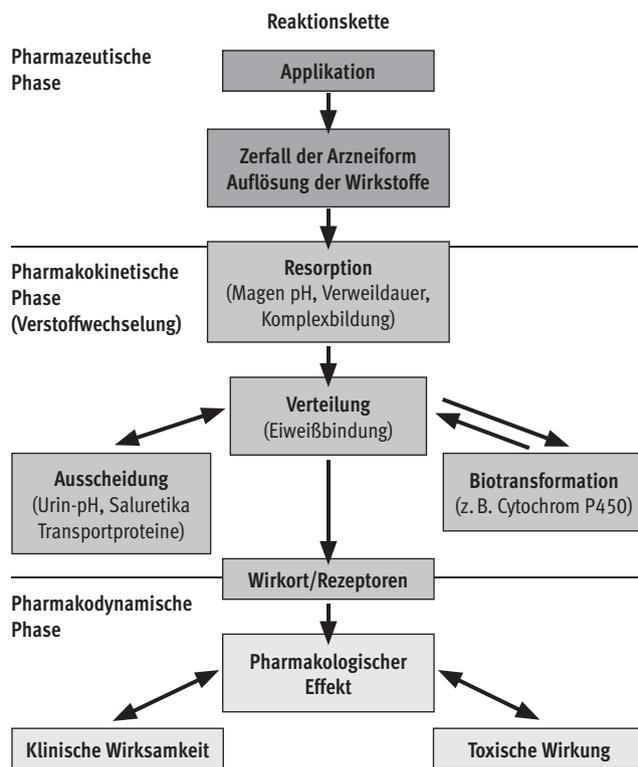


Abb. 3: Pharmakologische Reaktionskette [36]

scheidung (Abb. 3). Durch altersbedingte Veränderungen der Organfunktionen ist bei älteren Patienten oft eine Dosisanpassung erforderlich. Werden Medikamente vorwiegend renal ausgeschieden, kann die Elimination verzögert sein. Dosierungen bei Niereninsuffizienz können über www.dosing.de abgerufen werden.

Genetische Variationen machen uns einzigartig und nehmen ebenfalls Einfluss auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln, dies zu erforschen ist Gegenstand der Pharmakogenetik.

An exogenen Faktoren sei die Compliance erwähnt. »Mut zeigt auch der Mameluk, Gehorsam sei des Christen Schmuck« schrieb *Schiller* (Kampf mit dem Drachen). Gehorsamkeit bei der Einnahme von Medikamenten wird als »Compliance« bezeichnet, als »Non-Compliance« das Gegenteil. Eine verlässliche Einnahme von Medikamenten erfolgt in der Regel, wenn sie nur wenige Tage andauert und der Patient den Erfolg verspürt [30]. Je mehr Medikamente einzunehmen sind, um so schlechter wird jedoch die »Gehorsamkeit«. Unter der Annahme, dass Parkinson-Patienten eine Verschlechterung ihres Zustandes bemerken, wenn sie ihre Medikamente nicht regelmäßig einnehmen, wird ihnen eine gute Compliance bescheinigt. Gezielte Untersuchungen von Parkinson-Patienten zeigen uns jedoch, dass wir diese eher überschätzen [20, 24]. Insbesondere die Einhaltung der häufigen Einnahmezeiten bereitet größte Schwierigkeiten.

Besonderheiten bei Morbus Parkinson

Erste Ansätze, Interaktionen bei Parkinsonpatienten zu vermeiden, sind deshalb ein übersichtliches Therapieschema (Arzneimittelpass) und eine einfühlsame Patientenführung. Besondere Einnahmemodalitäten, z. B. Einnahme 30 Minuten vor der Mahlzeit, nüchtern oder zu den Mahlzeiten, müssen den Patienten (und ihren Angehörigen!) ausführlich erklärt werden und sind unbedingt im Therapieschema zu vermerken. Der Arzneimittelpass sollte dabei *alle* Medikamente enthalten, die der Patient einnimmt, insbesondere auch die häufig vorhandene Selbstmedikation, welche wesentlich zu tückischen Interaktionen beitragen kann. Bei beginnender kognitiver Beeinträchtigung sind Einnahmehilfen (Pillenboxen) (Abb. 4) und Timer zu empfehlen, bei Parkinson-Demenz ist diese Aufgabe an Angehörige zu delegieren.

Schon *Kafka* konstatierte: »Rezepte schreiben ist leicht, aber im übrigen sich mit den Leuten verständigen ist schwer.«



Abb. 4: Verwendung von Pillenboxen (Bildquelle: ABDA)

Pharmakokinetische Besonderheiten in der Parkinsontherapie

Nach oraler Aufnahme wird L-Dopa vorwiegend im oberen Dünndarm über ein ATP-abhängiges aktives Transportsystem resorbiert. Da bei Parkinson-Patienten eine *gastro-intestinale Motilitätsstörung* mit verzögerter Magenentleerungszeit vorliegt, besteht die Gefahr, dass einerseits die Resorption verzögert, andererseits L-Dopa bereits im Magen zersetzt wird. Protrahierter Wirkungseintritt und Wirkungsabschwächung sind mögliche Folgen.

Eine raschere Anflutung ist zum einen durch Gabe von L-Dopa in gelöster Form zu erreichen [10, 11], zum anderen kann die Magenentleerung durch die prokinetischen Eigenschaften von Domperidon gefördert und damit der Wirkungseintritt beschleunigt werden [23]. Domperidon ist ein peripherer D₂-Rezeptor-Antagonist, welcher jedoch die Blut-Hirn-Schranke nicht gut penetriert und dessen Wirkung deshalb auf die Peripherie beschränkt ist [4].

Ebenso kann die Gabe von Koffein oder Coca-Cola die Magenentleerung beschleunigen und die L-Dopa-Resorption verbessern [36]. Anticholinergika reduzieren die gastrointestinale Motilität, wodurch sich eine verzögerte Magenentleerung mit konsekutiver Beeinflussung der L-Dopa Aufnahme ergeben kann.

Die gleichzeitige Aufnahme einer eiweißreichen Mahlzeit beeinträchtigt die Aufnahme von L-Dopa, da Aminosäuren der Nahrung mit dem Wirkstoff um das aktive Transportsystem für neutrale aromatische Aminosäuren (aAS) im Dünndarm und an der Blut-Hirn-Schranke konkurrieren. Auch aufgrund des begrenzten Absorptionsfensters im Duodenum sollte deshalb die perorale Aufnahme von L-Dopa mindestens ½ Stunde vor oder 1½ Stunden nach einer Mahlzeit erfolgen [22, 2]. Mit der Mahlzeit eingenommen, kann die Resorption drastisch verzögert sein. Nach Einnahme von L-Dopa auf nüchternen Magen erfolgt hingegen eine schnelle Resorption mit Maximalkonzentrationen innerhalb von 20 bis 60 Minuten. Bei einer ausgeprägten *Eiweißakinese* ist eine proteinarme Diät mit Verlagerung der Hauptmahlzeit in die Abendstunden zu empfehlen. Studien zufolge soll auch eine *Helicobacter pylori*-Infektion der Magenschleimhaut zu einer Wirkungsabschwächung von L-Dopa führen, eine Sanierung derselben zu einer Verbesserung [5].

Da Dopamin die Blut-Hirn-Schranke nicht durchdringen kann, erfolgt die Therapie mit dem Vorläufer L-Dopa (L-3,4-Dihydroxyphenylalanin). Peroral verabreicht, wird L-Dopa zu über 70% in der Peripherie zu Dopamin decarboxyliert [40] und führt zu erheblichen unerwünschten peripheren dopaminergen Wirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen und Kreislaufstörungen. Die Bioverfügbarkeit jeder eingenommenen reinen L-Dopa-Dosis (ohne DDCI) liegt bei etwa 1% [34]. Durch Einsatz eines peripheren Decarboxylasehemmers (DDCI) wie Carbidopa oder Benserazid (positiv genutzte Interaktion) erreichen etwa 10% des Wirkstoffes das Gehirn. Beide auf dem Markt befindlichen DDCI passieren in therapeutischen Dosen nicht die Blut-Hirn-Schranke. Üblicherweise wird der DDCI im Verhältnis 1:4 kombiniert, d. h. auf 100 mg L-Dopa kommen 25 mg DDCI. Bei höheren Dosierungen bieten einige Hersteller auch andere Kombinationen an (z. B. 1:10, 250 mg L-Dopa + 25 mg DDCI), was sich nach unseren Erfahrungen weder durch eine bessere Wirksamkeit noch durch eine bessere Verträglichkeit begründen lässt.

Nach Hemmung der Decarboxylierung wird L-Dopa verstärkt durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) zu 3-O-Methyldopa (3-OMD) verstoffwechselt. COMT-Hemmer (Tolcapon, Entacapon) blockieren diesen Abbauweg reversibel und dosisabhängig und führen zu einer deutlich besseren Bioverfügbarkeit (positive Interaktion).

Das *Cytochrom-P450-System* (CYP) spielt auch in der Parkinson-Therapie eine zunehmende Rolle, insbesondere wegen der umfangreichen Komedikation, aber auch aufgrund der oft zusätzlich nötigen Gabe von Psychopharmaka, welche fast alle über die CYP-P450 Enzyme der Leber metabolisiert werden. Wechselwirkungen in diesem

Bereich sind mit der häufigste Grund für schwerwiegende Interaktionen. Auch Einflüsse der Pharmakogenetik spielen eine bedeutende Rolle. Genetisch bedingt werden langsame, mittlere, schnelle und ultraschnelle Verstoffwechsler unterschieden. Je nach Stoffwechseltyp können Dosisanpassungen um ein Vielfaches erforderlich sein, um eine ausreichende Wirkung zu erzielen, wichtiger noch ist die Selektierung von langsamen Verstoffwechslern (poor metabolizern), bei denen es bereits in normalen Dosierungen aufgrund der signifikant reduzierten Entgiftungsfunktion zu ausgeprägten Nebenwirkungen bis hin zur Intoxikation kommen kann. Mit Genotypisierungsmethoden ist es heute bereits möglich, den individuellen Stoffwechseltyp eines Patienten zu bestimmen (Abb. 5).



Abb. 5: AmpliChip CYP450 (CE-IVD) (Bildquelle: www.roche.de)

Ein Arzneimittel kann sowohl ein Substrat, als auch ein Induktor oder Inhibitor eines Isoenzym sein. Eine Wirkungszunahme ist zu erwarten, wenn mehrere Substrate um ein Isoenzym konkurrieren, wenn ein Enzym-Hemmer kombiniert wird, oder wenn ein Enzym genetisch defizitär angelegt ist (poor metabolizer; 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6). Zur Wirkungsabschwächung kommt es durch Hinzugabe eines Enzym-Induktors oder durch eine genetisch bedingte Überexpression eines Isoenzym [1].

Pharmakodynamische Besonderheiten

Biochemisch liegt dem Krankheitsbild unter anderem eine progrediente Abnahme der Dopaminkonzentration im Striatum zugrunde. Das Bindungsprofil von Medikamenten an striatale Dopaminrezeptoren in additiv (synergistischer) oder negativ (antagonistischer) Weise ist daher entscheidend für die zu erwartenden Interaktionen [12].

Grundlage jeder medikamentösen Parkinson-Therapie ist die Verstärkung der zentralen dopaminergen Transmission an den striatalen Dopaminrezeptoren durch die Gabe von L-Dopa bzw. direkt oder indirekt wirkenden Dopaminergika. Konsekutiv verbietet sich bei diesem Krankheitsbild die Gabe von Medikamenten mit dopamin-antagonistischer Wirkung.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkungen bei Parkinson-Syndrom:

- Neuroleptika: alle klassischen und fast alle atypischen Neuroleptika (auch Fluspirilen!, auch Sulpirid!), ausgenommen Clozapin und Quetiapin
- Antiemetika (auch Metoclopramid! – ausgenommen Domperidon)
- zentral wirksame Antihypertensiva (z. B. Reserpin, Moxonidin)
- Ca-Antagonisten (z.B. Flunarizin, Cinnarizin)
- Lithium
- Antiepileptika (z. B. Valproat, Phenytoin – Tremor)
- Analgetika (z. B. Indometacin)
- Antibiotika (z. B. Aminoglykoside)
- SSRI der ersten Generation (Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin)

Tab. 1: Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkungen bei Vorliegen eines Parkinson-Syndrom (Medikamente, die ein Parkinson-Syndrom auslösen oder verschlechtern können)

Wichtige Interaktionen zwischen Parkinson-Medikamenten

L-Dopa ist mit allen anderen Parkinson-Medikamenten kombinierbar. Die Kombination mit einem DDCI ist heute Standard, die zusätzliche Erhöhung der Bioverfügbarkeit durch Hinzugabe eines COMT-Hemmers oder eines MAO-B-Hemmers möglich. L-Dopa kann mit Amantadin und/oder Dopaminagonisten kombiniert werden. Durch die additiv synergistische Wirkung der einzelnen Arzneigruppen ist eine Zunahme dopaminergischer Nebenwirkungen möglich und zu beachten.

Gegenanzeigen/Kontraindikationen in der Kombination einzelner Parkinson-Substanzgruppen

Amantadin + Budipin

Die gemeinsame Gabe beider Präparate ist kontraindiziert! [44]. Budipin kann zu einer QT-Zeit-Verlängerung mit malignen Herzrhythmusstörungen (Torsade de pointes-Arrhythmien) führen. Da auch unter Amantadin eine QT-Zeit-Verlängerung möglich ist, ist die kombinierte Gabe beider Mittel aufgrund einer möglichen additiv synergistischen Wirkung in diesem Bereich zu vermeiden.

Amantadin/Budipin + Anticholinergika

Additiv synergistischer Effekt bezüglich des Auftretens anticholinergischer Nebenwirkungen. CAVE: Psychosegefahr, zentrales anticholinerges Delir, akuter Harnverhalt etc. Auch Medikamente der Komedikation können anticholinerg wirken: Trizyklika, Urologika, Cortison, Furosemid, CA-Antagonisten.

Tolcapon + Benserazid

Unter Tolcapon kann es zu Diarrhoe kommen. Auch unter Benserazid sind Durchfälle als Nebenwirkung möglich (Benserazid-induzierte Diarrhoe). Wird Benserazid in Einzeldosen über 25 mg verabreicht, werden erhöhte Benserazid-Werte erreicht. Aufgrund einer dann wiederum additiv synergistischen Wirkung ist die Gefahr einer Diarrhoe

erhöht. CAVE: Kombination von Tolcapon mit 200 mg L-Dopa 200 mg + 50 mg Benserazid! [48].

COMT-Hemmer + Selegilin/Rasagilin

Die Kombination mit Selegilin ist möglich, wenn eine Tagesdosis von Selegilin von 10 mg nicht überschritten wird. Selegilin ist ein Substrat der CYP 2D6. Durch weitere Kombination mit einem starken 2D6 Inhibitor sind unbedachte Plasmaspiegelerhöhungen möglich. Wichtige 2D6 Inhibitoren: Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Chinidin (Limpitar N!), Sertralin, Haloperidol. Rasagilin ist ein CYP 1A2 Substrat.

L-Dopa/DDCI + Anticholinergika/Opioide

Verzögerter Wirkungseintritt durch Reduktion der Magenmotilität.

Gegenanzeigen/Kontraindikationen in der Kombination von Parkinson-Medikamenten mit Pharmaka der Begleitmedikation

L-Dopa/DDCI + Baclofen

Baclofen wird von einigen Kollegen bei atypischen Parkinson-Syndromen gegen die muskuläre Tonuserhöhung eingesetzt. In Kombination mit Levodopa sind jedoch Konfusionen, Halluzinationen und Agitation [7] beschrieben. Insbesondere bei hirnorganischer Beeinträchtigung sollte Baclofen deshalb eher nicht zum Einsatz kommen, da es auch zu einer Verstärkung der Tagesmüdigkeit und der posturalen Instabilität führen kann. Die bei atypischen Parkinson-Syndromen bestehenden Störungen der Sexualfunktion können durch Baclofen verstärkt werden [33].

L-Dopa/DDCI + Opioide/Vitamin B 6

Opioidhaltige Analgetika und Vitamin B6 in hohen Dosen führen zu einer Wirkungsabschwächung von Levodopa. Eine tägliche Dosis von 10 mg Vitamin B6 ist aufgrund der kombinierten Gabe von L-Dopa + DDCI möglich.

Amantadin/Budipin + andere QT-Zeit verlängernde AZM

Beide Präparate sollten nicht anderen QT-Zeit verlängernden Medikamenten kombiniert werden: Domperidon, Antiarrhythmika der Klasse 1A (Chinidin, Procainamid) und der Klasse III (Amiodaron, Sotalol), bestimmte Antipsychotika (z.B. Haloperidol, Chlorpromazin), bestimmte tri- und tetrazyklische Antidepressiva (z.B. Amitriptylin), Cotrimoxazol etc.

COMT-Hemmer + nichtselektiver MAO-B-Hemmer

Unter der Kombination eines COMT-Hemmers mit einem nichtselektiven MAO-Hemmer (z.B. Tranylcypromin) besteht die Gefahr eines serotonergen Syndroms, eines malignen neuroleptischen Syndroms und/oder einer traumatischen Rhabdomyolyse. Gegenanzeige! Dabei ist zu beachten, dass in Kombination eines MAO-B-Hemmers (Selegilin/Rasagilin) mit einem MAO-A-Hemmer die Selektivität ebenfalls verloren geht.

Entacapon/Tolcapon + Eisenpräparate

Unter der Kombination eines COMT-Hemmers mit Eisenpräparaten ist eine Wirkungsabschwächung durch Chelatbildung (Abb. 6) möglich. Die Gabe des Eisenpräparates sollte deshalb im Abstand von 2 h nach der Einnahme des COMT-Hemmers erfolgen. Das gleiche gilt für Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa, auch hier ist ein Abstand zur Einnahme von Eisenpräparaten von 2–3 Stunden vorgeschrieben [51].

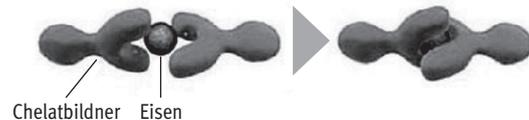


Abb. 6: Komedikation COMT-Hemmer + Eisen: Gefahr der Chelatbildung (Bildquelle: www.novartisoncology.de)

Entacapon/Tolcapon + NARI

Wechselwirkungen zwischen Entacapon/Tolcapon mit Noradrenalinwiederaufnahmehemmern (z.B. Reboxetin) sind möglich – Blutdruckabfall. Reboxetin ist ein CYP 3A4 Substrat. In Kombination mit einem CYP 3A4 Inhibitor (Abb. 7) sind Spiegel erhöhungen möglich. Eine Komedikation mit einem Schleifendiuretikum oder einem Thiazid birgt die Gefahr einer Hypokaliämie [42].

Anticholinergika + TZA

Trizyklika können die Wirkung anticholinergischer Antiparkinsonmittel verstärken. Aufgrund ihrer eigenen anticholinergischen Wirkung.

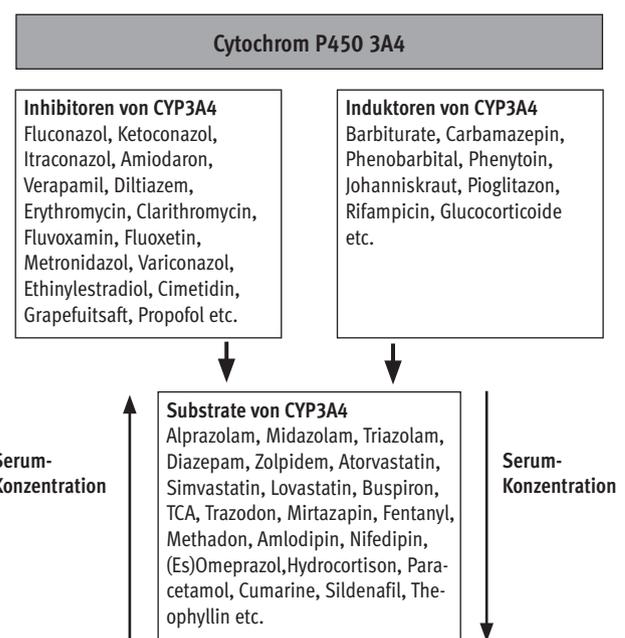


Abb. 7: Cytochrom P450 3A4 Substrate, Hemmer und Induktoren [1]

gen Wirkung ist ihr Einsatz limitiert bei Parkinson-assoziiert orthostatischer Dysregulation, Obstipation, erektiler Dysfunktion (»Sexkiller«) und Demenz [32].

MAO-Hemmer + SSRI, NaSSA, SNRI

Im klinischen Alltag haben sich SSRI aufgrund ihres günstigeren Nebenwirkungsprofils in der Therapie der Parkinsondepression bewährt, hier insbesondere Citalopram/Escitalopram und Sertralin. Beachtet werden sollte die erhöhte Inzidenz *gastrointestinaler Blutungen* bei Komedikation von SSRI mit Acetylsalicylsäure/Antikoagulantien oder Analgetika wie NSAR, Tramadol/Fentanyl (Klasseneffekt von SSRI: Reduktion des Serotonin-Gehaltes in den Thrombozyten, dadurch Funktionsbeeinträchtigung). In Kombination SSRI mit Diuretika, ACE-Hemmern, Antipsychotika, Antikonvulsiva besteht die Gefahr einer Hyponatriämie (SIADH).

Die Kombination eines SSRI (z.B. Fluoxetin), NaSSA (z.B. Mirtazapin) und SNRI (z.B. Reboxetin) mit einem MAO-Inhibitor ist *kontraindiziert*, ebenso die Kombination Moclobemid oder Tranylcypromin mit einem MAO-B-Hemmer. Das Auftreten eines Serotonin-Syndroms ist die gefürchtete Folge. Cytochrom-P450-Interaktionen sind insbesondere zu beachten beim Einsatz von Fluoxetin und Fluvoxamin. Johanniskraut ist ein starker CYP 3A4- und P-Glykoprotein-Induktor und wird häufig in Selbstmedikation eingenommen. Es erhöht über seine PGP-Induktion den L-Dopa-Spiegel und birgt die Gefahr von CYP-Interaktionen.

Eine Kombination von Carbamazepin mit MAO-Inhibitoren ist *kontraindiziert*.

Weiterhin ist Vorsicht bei einer Kombination von Selegilin mit Triptanen (insbesondere Rizatriptan) und Sibutramin geboten.

Dopaminagonisten + Rimonabant

Interaktionen zwischen Rimonabant (CYP 3A4) und Pergolid/Bromocriptin (CYP 3A4) sind möglich.

Pramipexol + sedierende Pharmaka

Wegen möglicher additiver Effekte (Tagesmüdigkeit, Einschlafattacken) sollte Pramipexol nicht mit sedierenden Medikamenten oder Alkohol eingenommen werden. Hier sei insbesondere auf die Kombination mit Hypnotika und Antiepileptika (CAVE: Carbamazepin! – eigene Beobachtung) hingewiesen.

Dopaminergika + Neuroleptika (Clozapin, Quetiapin)

Die Kombination verschiedener dopaminergischer Substanzen kann, insbesondere bei einer sich entwickelnden Parkinson-Demenz, zum Auftreten von paranoiden Gedankeninhalten, Halluzinationen und zu pharmakogenen Psychosen führen. Ist wegen einer Verschlechterung der Motorik (Schluckstörungen etc.) keine ausreichende Dosisreduktion möglich und sind alle anderen symptomatischen Maßnahmen ausgeschöpft, ist der Einsatz eines Neuroleptikums erforderlich. Sämtliche klassischen Neuroleptika, aber

auch einige Atypika haben ein hohes Potenzial an extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen und sollten in der Erhaltungstherapie vermieden werden. Einzig zugelassen für diese Indikation ist Clozapin, im klinischen Alltag hat sich auch Quetiapin als wirksam und verträglich erwiesen. In der Therapie der akuten Parkinson-Psychose ist Clozapin in der Regel Quetiapin überlegen. Clozapin wirkt bereits in sehr niedrigen Dosierungen von 12,5–25 mg, Quetiapin muss höher dosiert werden. Clozapin erfordert regelmäßige Blutbildkontrollen, Quetiapin ist »off label«. Clozapin ist ein CYP-P450-Substrat (CYP 1A2, 2C19 und 3A4), Interaktionen können unter anderem mit Fluoxetin/Fluvoxamin/Benzodiazepinen/Omeprazol/Nikotin auftreten. So ist Omeprazol ein starker CYP 2C19 Inhibitor und kann auf diesem Wege zu einem erhöhten Clozapin-Plasmaspiegel führen (Clozapin-Spiegel ↑ – CAVE: Atemdepression, Absenkung der Krampfschwelle!).

Dopaminergika + Antidementiva

Etwa 40% der Parkinson-Patienten entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung eine Demenz. Das cholinerge Defizit ist bei der Parkinson-Demenz im Vergleich zur Demenz vom Alzheimer-Typ größer und entspricht etwa dem der Lewy-Körperchen-Demenz. Einzig zugelassen für die Therapie der Parkinson-Demenz ist der Acetylcholinesterasehemmer Rivastigmin. Rivastigmin ist *kein* CYP-P450-Substrat, medikamentöse Interaktionen sind deshalb gering. Interaktionen sind möglich mit Anticholinergika, Muskelrelaxantien (Succinylcholin) und anderen Cholinomimetika. Die Kombination mit Memantine ist möglich. Besteht eine Komedikation mit anderen bradykardisierenden Pharmaka (Beta-Blocker, Digitoxin), sind EKG-Kontrollen erforderlich.

Dopaminergika + Urologika

Blasenentleerungsstörungen sind eine autonome Begleitscheinung des Parkinson-Syndroms. Typisch ist die überaktive Blase mit Pollakisurie, imperativem Harndrang und Dranginkontinenz. Sehr quälend ist die damit verbundene Nykturie, welche eine häufige Ursache für Durchschlafstörungen bei Parkinson-Patienten (und ihren Angehörigen) darstellt. Zur Hemmung der Detrusoraktivität kommen Anticholinergika zum Einsatz, welche zum Auftreten oder zur Verstärkung psychopathologischer Auffälligkeiten, wie Verwirrtheit und Halluzinationen führen können. Für die Kombination von Oxybutynin mit Levodopa sind Konfusionen, Halluzinationen und Konvulsionen beschrieben [32]. Oxybutynin in Pflasterform (Kentera®) weist in Studien weniger anticholinerge Nebenwirkungen auf, da es den gastrointestinalen und hepatischen First-Pass-Metabolismus umgeht [14]. Aufgrund seiner besonderen Rezeptoraffinität (M3-Acetylcholinrezeptor-Selektivität) soll auch Darifenacin ein günstigeres zentrales Nebenwirkungsprofil aufweisen.

Spätestens bei Versorgung mit einem Dauerkatheter ist deshalb möglichst auf eine weitere anticholinerge Medikation

zu verzichten. Zur Infektionsprophylaxe bei Blasendauerkatheter wird häufig *Methionin* verordnet. Methionin kann zu einer Wirkungsabschwächung von L-Dopa führen und sollte deshalb bei Parkinson-Patienten nur in geringen Dosen oder gar nicht eingesetzt werden. Alternativ gibt es Studien zur Wirksamkeit von Preiselbeersaft als Infektions- und Steinprophylaxe (etwa 2 Likörgläser täglich, 50 ml) [26]. Das auch für die Therapie der Belastungsinkontinenz zugelassene Antidepressivum Duloxetin, ein Wiederaufnahmehemmer von Noradrenalin und Serotonin, kann zu Interaktionen mit MAO- und COMT-Hemmern führen. Die erektile Dysfunktion kann mit Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil behandelt werden, wenn keine internistischen Kontraindikationen bestehen. Der mögliche *Blutdruckabfall* unter Sildenafil kann insbesondere durch ergoline Dopaminagonisten (z.B. Pergolid) verstärkt werden [13]. Unter hochdosierter Östrogensubstitution wird über eine Spiegelerrhöhung von Ropinirol berichtet, eine Dosisanpassung wird empfohlen.

Dopaminergika + Magen-Darm-Therapeutika

Aufgrund der verzögerten Magen-Darm-Motilität sind gastrointestinale Begleiterscheinungen wie Völlegefühl und Übelkeit häufig. Die Gabe von sonst üblichen Dopaminantagonisten, wie z.B. Metoclopramid, ist jedoch bei Parkinson-Patienten aufgrund der zentral dopaminantagonistischen Wirkung *kontraindiziert*. Möglich ist die Gabe von Domperidon. Domperidon wird hauptsächlich über CYP 3A4 metabolisiert. Starke CYP3A4-Inhibitoren (Abb. 7) können zu einer Plasma-Spiegel-Erhöhung von Domperidon führen. Pirenzepin, ein Muskarinrezeptor-Antagonist, wird mit Erfolg gegen den Parkinson-bedingten Speichelfluss eingesetzt. Psychopathologische Nebenwirkungen sind seltener, als unter den klassischen Anticholinergika, da es die Blut-Hirn-Schranke nur gering diffundiert.

Macrogol hat sich bei der Behandlung der Parkinson-bedingten Obstipation bewährt, Interaktionen sind nicht bekannt. Bei Neueinstellung auf einen COMT-Hemmer (Diarrhoe als Nebenwirkung möglich) sollte die Macrogoldosis vorsorglich reduziert werden.

Die unter Entacapon und Tolcapone möglichen Diarrhöen können zu Exsikkose und Störungen der Medikamentenresorption/-wirkung führen. Das Auftreten dieser Nebenwirkung ist oft dosisabhängig und kann bei einigen Patienten durch eine Dosisreduktion beherrscht werden. Alternativ wird die Gabe von Kreuzkümmelöl empfohlen. Unter Tolcapone sind regelmäßige Kontrollen der Leberenzyme erforderlich (fulminante Hepatitiden).

Herz-Kreislauf-Mittel

Kontraindiziert sind zentral wirksame Antihypertensiva wie Reserpin (entleert Speichervesikel für Noradrenalin, Serotonin und Dopamin). Fast alle Dopaminergika, insbesondere ergoline Dopaminagonisten, wirken blutdrucksenkend und können zu einer Wirkungsverstärkung von Antihypertensiva führen. Die ohnehin bei Parkinson-Patienten häufig auftretende orthostatische Dysregulation kann dadurch

potenziert werden. Die dafür zur Anwendung kommenden Alpha-Sympathomimetika (Midodrin – Gutron®) bergen das Risiko einer *Hypertension* im Liegen. Durch Kombination von 60 mg Pyridostigmin mit niedrig dosiertem Midodrin soll dieses Risiko geringer sein [47].

Amantadin sollte nicht gleichzeitig mit Thiazid-Diuretika verabreicht werden, da es zu einer unkontrollierbaren Spiegelerrhöhung kommen kann [15].

Bei Notwendigkeit einer Narkose muss zwölf Stunden vor dem Einsatz von Fluothane und Halothan Levodopa abgesetzt werden, da diese Substanzen das Herz für Katecholamine sensibilisieren [35]. Auch sollen nur Lokalanästhetika *ohne* Adrenalinzusatz (z.B. Zahnmedizin) verwendet werden.

Nahrungs- und Genussmittel

Grapefruitsaft enthält einen starken CYP 3A4-Inhibitor (Spiegelerrhöhung von CYP 3A4 Substraten: z. B. Clozapin, Citalopram). Die gleichzeitige Verabreichung von Grapefruitsaft zu Cabergolin erhöht dessen Bioverfügbarkeit (Tab. 2). Die Plasmakonzentration von Cabergolin steigt laut einer Studie von *Nagai* [38] um das 1,7fache. Obgleich eine klinisch relevante Metabolisierung über das Cytochrom P 450 System für Cabergolin nicht beschrieben wird, gibt es ähnliche Ergebnisse in der Kombination von Cabergolin mit Clarithromycin (Makrolid-Antibiotikum – CYP 3A4 Inhibitor), auch hier lag die Plasmakonzentration von Cabergolin um das 1,7fache höher [39] und Itraconazole, ebenfalls ein CYP 3A4 Inhibitor [8].

Nikotin ist ein starker CYP 1A2 Induktor – er führt u. a. zu einer Verminderung der Plasmaspiegel von Rasagilin, Clozapin, Amitriptylin und Duloxetin.

Alkohol verstärkt die Wirkung von Amantadin und interagiert mit Pramipexol.

Koffein ist ein nichtselektiver Adenosin A_{2A}-Antagonist (wie Theophyllin) und führt zu einer rascheren L-Dopa-

Substanz		
L-Dopa	PGP (P-Glykoprotein) Substrat	Johanniskraut ↑
Rasagilin	CYP 1A2 Substrat	Ciprofloxacin ↑ Nikotin ↓
Selegilin	CYP 2D6 Substrat	Paroxetin ↑ Fluoxetin ↑
Ropinirol	CYP 1A2 schwacher Inhibitor und 2D6 Inhibitor	Östrogene ↑
Bromocriptin	CYP 3A4 Inhibitor	Makrolide ↑
Pergolid	CYP 2D6 Inhibitor + 3A4 schwacher Inhibitor	
Cabergolin	Spiegelerrhöhung durch CYP 3A4 Inhibitoren	Makrolide ↑ Grapefruit ↑
Tolcapone	CYP 2C9 Affinität	
Budipin	CYP 2D6 Interaktionen	

Tab. 2: Wichtige Affinitäten zum Cytochrom P 450 System (die mit Pfeilen markierten Substanzen erhöhen oder mindern die Wirkung des zugehörigen Parkinson-Medikamentes)

Resorption, zu einer verstärkten nigrostriatalen Transmission und damit zu einer gesteigerten motorischen Aktivität.

Schlussfolgerungen für die Praxis

Die Patienten neigen aufgrund des chronisch-fortschreitenden Krankheitsverlaufes zu einem hohen Maß an Selbstmedikation. Diese ist stets zu hinterfragen, wenn pharmakogene Nebenwirkungen auftreten, die nicht plausibel sind. Wir selbst sollten ebenfalls einen unkritischen Einsatz adjuvanter Therapien meiden, insbesondere bei atypischen Verläufen der Erkrankung und konsekutiv verminderter Wirkung der dopaminergen Medikation. Bei jeder Neuverordnung ist eine genaue Medikamentenanamnese hinsichtlich der Begleitmedikation erforderlich. Interaktionen mit internistischen Medikamenten oder Psychopharmaka sind zwar selten, können jedoch im Einzelfall lebensbedrohliche Nebenwirkungen hervorrufen.

Literatur

- Anditsch M, Fasching P, Psota G, Rainer M, Walter A: IFPA Interdisziplinäres Forum für Psychopharmakotherapie im Alter. 2007. http://psychopharmaka.psychic-realities.net/global/download/Psychopharmaka_AUT.pdf
- Baruzzi A, Contin M, Riva R et al.: The influence of meal ingestion time on pharmacokinetics of orally administered levodopa in Parkinsonian patients. *Clin Neuropharmacol* 1987; 10: 527-537
- Birkmayer W, Mentasti M: Weitere experimentelle Untersuchungen über den Katecholaminstoffwechsel bei extrapyramidalen Erkrankungen (Parkinson- und Chorea-Syndrom). *Arch Psych Ges Neurol* 1967; 210: 29-35
- Brunton LL: Agents Affecting Gastrointestinal Water Flux and Motility; Emesis and Antiemetics; Bile and Pancreatic Enzymes. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, McGraw-Hill, 1995:917-936
- Brusa L, Pietroiusti A, Pierantozzi M et al.: Long-term effects of *Helicobacter pylori* eradication on L-dopa absorption in Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2004; 19 (Suppl 19): S387
- Ceravolo R, Nuti A, Piccinni A et al.: Paroxetine in Parkinson's disease: Effects on motor and depressive symptoms. *Neurology* 2000; 55: 1216-1218
- Chou KL, Messing S, Oakes D et al.: Drug-induced psychosis in Parkinson disease: phenomenology and correlations among psychosis rating instruments. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 215-219
- Christensen J, Dupont E, Østergaard K: Cabergoline plasma concentration is increased during concomitant treatment with itraconazole. *Mov Disord* 2002; 17: 1360-1362
- Chung KA, Carlson NE, Nutt JG: Short-term paroxetine treatment does not alter the motor response to levodopa in PD. *Neurology* 2005; 64: 1797-1798
- Csoti I, Werner M, Fornadi F: L-Dopa-Präparate in gelöster Form – Wirkung auf die frühmorgendliche Akinese. *Akt Neurol* 1998; 25: 155
- Csoti I, Werner M, Fornadi F: Vorteile von löslichem Levodopa. *Nervenheilkunde* 2000; 9: 99-101
- Csoti I: Medikamentöse Interaktionen beim Parkinson-Syndrom. In: Jost W. *Therapie des fortgeschrittenen Parkinson-Syndroms*. Bremen: UNI-MED, 2007: 73-78
- Dalvi A, Ford B: Antiparkinsonian agents: clinically significant drug interactions and adverse effects and their management. *CNS Drugs* 1998;9:291-310.
- Dmochowski RR, Davila GW, Zinner NR et al.: Efficacy and safety of transdermal oxybutynin in patients with urge and mixed urinary incontinence. *J Urol* 2002; 168: 580-586
- Ehrenthal K: Gefahren der Diuretika im Alter. *KHV aktuell* 2006; 3: 9-10
- Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Friedman JH: Quetiapine for psychosis in Parkinson's disease versus dementia with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 513-515
- Friedman, JH: Atypical antipsychotics in the elderly with Parkinson disease and the "black box" warning. *Neurology* 2006; 67: 564-566
- Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ: Olanzapine and clozapine: Comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology* 2000; 55: 789-794
- Gomez-Esteban JC, Zarranz JJ, Velasco F et al. Use of ziprasidone in parkinsonian patients with psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 111-114
- Grosset KA, Reid JL, Grosset DG: Medicine-taking behavior: Implications of suboptimal compliance in Parkinson's disease. *Mov disord* 2005; 20: 1397-1404
- Jost W, Brück C: Drug interactions in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol* 2002; 249 (Suppl 3): 24-29
- Jost W: Medikamentöse Interaktionen in der Parkinson-Therapie. *Psychoneuro* 2003; 29: 449-453
- Katzenschlager: Medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen M. Parkinson. *Neurochir Psychiatr* 2004; 5: 25-33
- Keller S, Kessler T, Meuser Th, Vogel W, Bremen D, Jost WH: Analyse der direkten Kosten in der Parkinson-Therapie. *Nervenarzt* 2003; 74: 1105-1109
- Klein C, Gordon J, Pollak L, Rabey JM: Long-term follow-up (24 months) of quetiapine treatment in drug-induced Parkinson disease psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 215-219
- Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M et al.: Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus GG* drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001; 322: 1571
- Kretz FJ, Teufel F, Röper A, Lauen PM: *Anaesthesie und Intensivmedizin*. Springer, Berlin Heidelberg, 2006
- Lane R, Baldwin D: Selective Serotonin reuptake inhibitor-induced Serotonin syndrome: Review. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 208-221
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279: 1200-1205
- Lembeck F, Ochsenfahrt H: *Das 1x1 des Rezeptierens*. Thieme, Stuttgart, New York, 1985
- Leopold NA: Risperidone treatment of drug-related psychosis in patients with Parkinsonism. *Mov Disord* 2000; 15: 301-304
- Lutz R: Transmittersysteme und unerwünschte Arzneimittelwirkungen. www.panik.ch 2004
- McGehee M, Hornyak JE, Lin C, Kelly BM: Baclofen-induced sexual dysfunction. *Neurology* 2006; 67: 1097-1098
- Männistö PT, Kaakkola S: Rationale for selective COMT inhibitors as adjuncts in the drug treatment of Parkinson's disease. *Pharmacol Toxicol* 1990; 66: 317-323
- Milde AS, Motsch J: Medikamenteninteraktionen für den Anästhesisten. *Anaesthesist* 2003; 52: 839-859
- Montanus T: *Psychopharmaka im Alter*. 2007. www.psychopharmakotherapie.pdf
- Müller T, Fowler B, Kuhn W: Levodopa intake increases plasma levels of S-adenosylmethionine in treated patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 274-276
- Nagai M, Natatsuka A, Yabe H et al.: Effect of grapefruit juice on cabergoline pharmacokinetics in patients with Parkinson's disease. *J Clin Pharm Ther* 2005; 77: 84
- Nakatsuka A, Nagai M, Yabe H et al.: Effect of clarithromycin on the pharmacokinetics of cabergoline in healthy controls and in patients with Parkinson's disease. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 59-64
- Nutt JG, Fellmann JH. Pharmacokinetics of levodopa. *Clin Neuropharmacol* 1984; 7: 35-49
- Osborne JA, Lantz MS: A case of visual hallucinations and Parkinsonian symptoms. *Clinical Geriatrics* 2006; 14: 17-20
- Pfizer Corporation Austria GmbH. www.pfizer.at
- Reading PJ, Luce AK, McKeith IG: Rivastigmine in the treatment of Parkinsonian psychosis and cognitive impairment: Preliminary findings from an open trial. *Mov Disord* 2001; 16: 1171-1174
- Roter Handbrief vom 02.01.2001 zu Parkinson® (Budipin). www.akdae.de
- Rovers JM, Dautzenberg PL, ter Brugge JP: Rivastigmine als ondersteuning bij het dilemma van de behandeling van hallucinaties optredend bij ziekte van Parkinson. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2006; 37: 117-120
- Schaefer M, Fellermeier M: Interaktionen im Praxisalltag erkennen und handhaben. *Der Hausarzt* 2006; 8 (06) (Beilage)

47. Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL et al.: Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. Arch Neurol 2006; 63: 513-518
48. Tasmar – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Stand Januar 2006. www.emea.eu
49. Tesei S, Antonini A, Canesi M et al.: Tolerability of paroxetine in Parkinson's disease: a prospective study. Mov Disord 2000; 15: 986-989
50. The Parkinson Study Group: Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. N Engl J Med 1999; 340: 757-763
51. Verspohl EJ, Engfer A: Arzneimittelinteraktionen bei der Antiparkinson-Therapie. Nervenheilkunde 2004; 23: 151-159
52. Williams-Gray CH: Cognitive deficits and psychosis in Parkinson's disease: A review of pathophysiology and therapeutic options. CNS Drugs 2006; 20: 477-505
53. Wynalda MA, Wienkers LC: Assessment of potential interactions between dopamine receptor agonists and various human cytochrome P450 enzymes using a simple in vitro inhibition screen. Drug Metab Dispos 1997; 25: 1211-1214

Interessenvermerk:

Die korrespondierende Autorin versichert, dass das Thema unabhängig und produktneutral präsentiert wurde. Verbindungen zu einer Firma, die ein genanntes Produkt bzw. ein Konkurrenzprodukt herstellt oder vertreibt, bestehen nicht.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Ilona Csoti
Gertrudis Klinik Biskirchen
Karl-Ferdinand-Broll-Straße 2-4
35638 Leun-Biskirchen
E-Mail: ilona.csoti@parkinson.de