

Aus dem Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie  
(Universitätsprofessor Dr. Veit Flockerzi)

und der Klinik für Neurologie (Knappschaftskrankenhaus Püttlingen, Akademisches  
Lehrkrankenhaus der Universität des Saarlandes, Chefarzt Dr.med.Dipl.Math. Helmut Jäger)

Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg

## Wertigkeit eines EDV-gestützten Systems zur Beurteilung von Interaktionen der Entlassungsmedikation in einem Versorgungskrankenhaus

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der

Universität des Saarlandes

2014

vorgelegt von Bastian Gombert

geb. am 23.03.1982 in Dudweiler/Saarbrücken

Dekan: Universitätsprofessor Dr.med Michael D. Menger

1.Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr.med Veit Flockerzi

2.Berichterstatter:

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorgelegte Arbeit ohne Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche erkenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und der Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützung erhalten. Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Diese Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde vorgelegt und ist auch noch nicht veröffentlicht.

*Meinem Sohn Christian*

„Die meisten Menschen sterben an ihren Arzneien, nicht an ihren Krankheiten“  
(Molière 1622-1673)

Inhaltsverzeichnis	
1 Zusammenfassung/Summary	8
2 Einleitung	13
2.1 Multiple Arzneimittelinteraktionen aufgrund gesteigener Verordnungen bei multimorbiden Patienten als Folge des demographischen Wandels.....	13
2.2 Arzneimittelinteraktionen im klinischen Alltag und ihre Anforderungen an den behandelnden Arzt.....	15
2.3 Elektronische Arzneimittelinformationssysteme als Ergänzung für den Kliniker; Anforderungen , Aufgaben und Nutzen.....	18
2.4 Zielsetzung der Arbeit.....	22
3 Material und Methoden.....	23
3.1 Patientengruppe.....	23
3.2 Erfassung der Entlassungsmedikationen aller Patienten mit dem Hospital Work Flow System HOWOS.....	24
3.3 Validierung der Entlassungsmedikamente mit Hilfe des elektronischen Arzneimittelinformationssystems AID .....	27
3.4 Auflistung aller aufgetretenen Interaktionen mit Einteilung in Schweregrade.....	32
3.5 Statistische Erfassung des Warnhinweises einer unbedingt notwendigen Dosisanpassung im Falle einer bestehenden Niereninsuffizienz.....	36
4 Ergebnisse.....	41
4.1 Anzahl der Patienten in den einzelnen Gruppen.....	41
4.2 Anzahl aller aufgetretenen Medikamenteninteraktionen.....	44
4.3 Gruppenverteilung der aufgetretenen Kontraindikationen, aufgeteilt nach Schweregrad.....	46
4.4. Aufgetretene Hochrisikokombinationen bzw. Kontraindikationen.....	51

4.5 Häufigste aufgetretene Interaktionen (ausgenommen die Hochrisikokombinationen bzw. die Kontraindikationen) und Auftreten des Warnhinweises einer unbedingt notwendigen Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz. ....	53
4.5.1 Die 10 häufigsten Medikamenteninteraktionen.....	53
4.5.2 Die 10 häufigsten schwerwiegenden Medikamenteninteraktionen.....	56
4.5.3 Die 10 häufigsten potentiell schwerwiegenden Medikamenteninteraktionen...58	
4.6 Auftreten des Warnhinweises einer unbedingt notwendigen Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz, verteilt auf die einzelnen Gruppen.....	61
4.7 Tatsächlich notwendige Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz.....	64
5 Diskussion.....	66
5.1 Bewertung der aufgetretenen Arzneimittelinteraktionen .....	66
5.1.1 Bewertung der Hochrisikokombinationen-bzw. Kontraindikationen .....	66
5.1.2 Bewertung der 10 häufigsten schwerwiegenden Medikamenteninteraktionen	74
5.1.3 Bewertung der 10 häufigsten potentiell schwerwiegenden Medikamenteninteraktionen .....	86
5.2 Bewertung des Auftretens des Warnhinweises einer unbedingt notwendigen Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz.....	90
5.3 Fazit .....	94
6 Literaturverzeichnis.....	100
7 Abbildungsverzeichnis.....	113
8 Abkürzungsverzeichnis .....	115
9 Veröffentlichungen .....	116
10 Danksagung.....	117
11 Lebenslauf.....	118

## 1 Zusammenfassung

### 1 Zusammenfassung

#### Wertigkeit elektronischer Medikamentensicherheitssysteme im klinischen Alltag

Der klinische Alltag in einer neurologischen Akutklinik ist geprägt von der Behandlung multimorbider Patienten, die in der Regel mehrere Medikamente erhalten. So wird durchschnittlich jeder stationär aufgenommene Patient mit mindestens fünf Medikamenten behandelt. Der aufnehmende und behandelnde Arzt muss abwägen, inwieweit die bestehende Therapie fortgeführt und eine zusätzliche Therapie begonnen werden soll. Hierbei müssen unerwünschte Arzneimittelwirkungen und mögliche Arzneimittelwechselwirkungen berücksichtigt werden. Elektronische Medikamentensicherheits- bzw. Verordnungssysteme geben dazu Entscheidungshilfen.

#### Material und Methoden

Untersucht wurde die Entlassungsmedikation von 813 Patienten, die im Zeitraum vom 01.07.2009 bis 31.12.2009 stationär in der neurologischen Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Püttlingen/Saar behandelt wurden. Das Auswahlkriterium war, dass die Entlassungsmedikation dieser Patienten jeweils mehr als 4 Medikamente enthielt. Die Entlassungsmedikation wurde mit Hilfe des elektronischen HospitalWorkflowSystem ausgewählt und mit dem elektronischen Medikamentenverordnunssystem AiD der Universität Heidelberg validiert. Die gefundenen Medikamenteninteraktionen wurden der Reihenfolge des Erscheinens nach aufgelistet und die Häufigkeit des Auftretens gezählt.

## 1 Zusammenfassung

Die Interaktionen wurden in 3 Gruppen (potentiell klinisch relevante, klinisch schwerwiegende Interaktionen und kontraindizierte bzw. Hochrisiko-Kombinationen) unterteilt. Die Patienten wurden in 10 Gruppen (N=5 Medikamente, N=6 Medikamente, N=7, N=8, N=9, N=10, N=11, N=12, N=13 und N>13) unterteilt. Zudem wurde die Häufigkeit des Auftretens des „Hinweises: unbedingt notwendige Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz“ gezählt.

### Ergebnisse

Gefunden wurden bei 813 untersuchten Patienten mit insgesamt 7643 Verordnungen 1321 Medikamenteninteraktionen, die sich wie folgt aufteilten: 1054 der Interaktionen waren potentiell klinisch relevant, 258 kritisch schwerwiegend und 9 waren Hochrisikokombinationen, bzw. kontraindiziert. Die häufigste Interaktion war die als potentiell klinisch relevant eingeschätzte Interaktion von Acetylsalicylsäure mit Ramipril. Von den 10 häufigsten Interaktionen gehörten 9 zu der Gruppe der potentiell schwerwiegenden klinischen Interaktionen und eine zu der Gruppe der klinisch schwerwiegenden Interaktionen (Pantoprazol mit Clopidogrel). Von den gefundenen 9 kontraindizierten bzw. Hochrisiko-Kombinationen wurde 8 mal die Interaktion Clopidogrel mit Omeprazol gezählt, einmal war die Interaktion Clarithromycin mit Simvastatin vertreten. Der Hinweis: „unbedingt notwendige Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz“ wurde 715 mal notiert. Die in der Untersuchung identifizierten Medikamenteninteraktionen wurden beschrieben und hinsichtlich ihrer Auswirkungen diskutiert.

## 1 Zusammenfassung

### Schlussfolgerung

Die Arbeit zeigt, dass ein elektronisches Medikamentensicherheitssystem gekoppelt an ein elektronisches Kliniksystem dem behandelnden Arzt Unterstützung bieten kann. Diese Unterstützung besteht darin, dass das System 1. rasch über unerwünschte Wirkungen der verordneten Medikamente informiert, 2. auf potentiell schädigende Medikamentenwirkungen hinweist und 3. Handreichungen für die medikamentöse Therapie von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gibt. Eine systematische Anwendung des Systems bietet 1. eine effiziente Fortbildung im Hinblick auf die Auswahl von Medikamenten gerade für Berufsanfänger, 2. eine Zeitersparnis, da präparatespezifische Informationen integriert sind und 3. eine Zunahme der Arzneisicherheit, da Übertragungsfehler, die bei händig geführten Krankenakten auftreten können, wegfallen.

Voraussetzung dafür ist, dass das System kontinuierlich aktualisiert wird, d.h., dass Ergebnisse aktueller Arzneistudien Eingang finden und dass dem behandelnden Arzt klar ist, dass es sich um Empfehlungen handelt und er in jedem Fall entscheiden muss, welchen möglichen Schaden er in Kauf nimmt, um einen für den Patienten optimalen Nutzen zu erreichen.

Insgesamt zeigt die Arbeit, dass bei Integration eines solchen elektronischen Verordnungssystems in den klinischen Alltag einer neurologischen Akutklinik arzneimittelbedingte Erkrankungen und deren Folgen reduziert werden konnten.

## 1 Zusammenfassung

### Summary

The Value of computerized physician order entry systems in daily clinical care

### Introduction

The daily clinical care in a neurological hospital is characterised by dealing with patients of increasing age, with higher numbers of diseases, and increasing numbers of drugs used to treat these diseases. The following study is conducted to establish the value of a computerized physician order entry system (CPOE) on the quality of patient's care.

### Materials and Methods

We selected patients who were discharged from the Neurology Department at Püttlingen Knappschaft Hospital, Germany in the period between July 2009 to December 2009. We included patients (N=813) who had by the time of discharge more than 4 medications per day (average: 9.4, maximum :24). Medications were selected from the Hospital Work Flow System (HOWOS; GIMTEC GmbH) and were validated with the CPOE AID (Dosing GmbH). The identified drug interactions were divided into 3 groups: *Potential clinical relevant*, *serious clinical interactions*, and *absolute contraindications*. Moreover, the AID programm was used to record the frequency of situations where a dose adjustment was required for patients suffering from renal failure.

## 1 Zusammenfassung

### Results

7643 drug orders included 1321 drugs interactions. 1054 were potential clinical relevant, 258 serious clinical interactions and 9 absolute contraindications (8 times Clopidogrel with Omeprazol, one time Clarithromycin with Simvastatin). The most common interactions were potentially clinical relevant, resulting from combining Acetylsalicylic Acid with Ramipril (109 cases), Acetylsalicylic Acid with Furosemid (74 cases), and Acetylsalicylic Acid with Insulin (62 cases).The vital necessity for drug's doses adjustment in patients with renal failure was spotted 715 times.

### Conclusion

The results show that CPOE can increase the safety of the medications, it helps in spotting and avoiding seriously dangerous drugs combinations. Simultaneously, any needed doses adjustment in patients with renal failure would be noticed at an earlier stage. Overall, the highlighting of drugs interactions in the discharge letter would -by all means-improve the quality of the patient's future follow up

## 2 Einleitung

### 2.1. Multiple Arzneimittelinteraktionen aufgrund gesteigerter Verordnungen bei multimorbiden Patienten als Folge des demographischen Wandels

Aufgrund der Fortschritte der modernen Medizin werden Menschen immer älter. Im Alter treten häufig mehrere Krankheiten auf und die Menschen sind länger krank. Multimorbidität bedeutet oft auch eine Vielzahl von Medikamenten. Patienten mit einer Medikation von 10- 15 Medikamenten sind heutzutage keine Seltenheit und diese Polypharmakotherapie hat eine steigende Zahl von Neben- und Wechselwirkungen, sowie funktionelle Störungen zur Folge.

Nach Angaben der WHO wird ein Patient mit im Durchschnitt 4 bis 5 Medikamenten entlassen (Beubler et al., 2009). Andererseits nimmt aber die Compliance der Patienten unter einer medikamentösen Therapie mit 3 Präparaten extrem ab. Ein wesentliches Problem ist, dass meistens Fachärzte mehrerer Disziplinen in die Behandlung eines Patienten involviert sind und dadurch verschiedene Therapieansätze simultan erfolgen.

Eine kritische Bewertung möglicher Interaktionen erfolgt selten. So ergibt sich eine nicht unbedeutende Zahl von Medikamenten, die über Jahre ergänzt werden; zusätzlich nehmen viele Patienten auch eine Eigenmedikation, z.B. nicht-steroidale Antirheumatika bei Bedarf. Goldberg et al. (1996) haben in einem ausgewählten Patientenkollektiv gefunden, dass bei Einnahme von zwei Arzneimitteln bei 13% unerwünschte Wirkungen auftraten, bei Einnahme von 4 Medikamenten bei 38%, bei gleichzeitiger Einnahme von 7 Medikamenten bei 82%. Die FDA stuft 4% der Arzneimittelinteraktionen als gefährlich, bzw. bedenklich ein.

## 2 Einleitung

Eine Untersuchung (Klotz et al., 2003) ergab, dass bei mehr als der Hälfte der Patienten zwischen 70 und 103 Jahren unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftraten. Bis zu 22% davon wurden durch Medikamenteninteraktionen verursacht.

Auch bei Entlassung aus Kliniken wurden bei Patienten Arzneimittelkombinationen gefunden die potentiell interagieren können. In 12% der Fälle wurden diese Interaktionen als schwerwiegend eingestuft (Lorf et al., 2000). Weitere Faktoren sind z.B. über die notwendige Dauer hinaus geführte Therapien, sowie die Problematik, dass in denjenigen Fällen, in denen sich ein Arzneimittel als unwirksam herausstellt, dieses nicht ersetzt, sondern ein weiteres hinzugegeben wird.

## 2.2 Arzneimittelinteraktionen im klinischen Alltag und ihre Anforderungen an den behandelnden Arzt

Arzneimittelinteraktionen entstehen durch pharmakokinetische Beeinflussung (Ausscheidung, Biotransformation, Metabolisierung über dasselbe Isoenzym, Resorption und Verteilung) und pharmakodynamische Wechselwirkungen (Synergismus, Antagonismus). Dabei kann es zu Änderungen im Wirkmechanismus kommen, bedingt z.B. dadurch, dass ein Medikament ein abbauendes Enzym hemmt. Dies kann den Abbau eines anderen Medikaments verlangsamen. Andere Medikamente haben aufgrund ähnlicher Wirkweisen einen additiven Effekt, ohne dass eine direkte pharmakodynamische Beziehung besteht. Wird z.B. Amlodipin mit einem Betablocker kombiniert, kann es zu einer Verstärkung des blutdrucksenkenden Effekts kommen. Gerade diese Wechselwirkung ist im Sinne einer effektiven Therapie des Bluthochdrucks erwünscht. So senken Betablocker und Amlodipin auf verschiedene Weisen den Blutdruck. Gleichzeitig wird die unerwünschte Wirkung des Amlodipins, das Auslösen einer Reflextachykardie, durch den Betablocker verhindert.

Eine besondere Bedeutung kommt Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite zu, z.B. den Digitalisglykosiden, da es hier im Zuge der Polymedikation zu schweren, potentiell tödlichen Interaktionen kommen kann. Die gleichzeitige Gabe des Makrolidantibiotikums Erythromycin kann zu einer verstärkten Digitaliswirkung führen, die gleichzeitige Gabe eines Diuretikums und von Digitalisglykosiden kann das Arrhythmierisiko bei Hypokaliämie erhöhen. Andere Antibiotika wie Rifampicin oder Neomycin können die Wirkung der Herzglykoside abschwächen (Müller-Oerlinghausen et al., 1999). Auch frei verkäufliche Präparate wie das Phyto-Arzneimittel Johanniskraut können die Digoxinspiegel signifikant senken (Zagermann-Muncke, 2006)

Da ältere Patienten häufig auch an Erkrankungen des renalen Systems leiden, muss auch diese Gruppe einer kritischen Überprüfung der bestehenden Medikation unterzogen werden. Die Folgen einer falschen oder falsch dosierten Medikation sind oft schwerwiegender als die zu behandelnde Grunderkrankung, mit der Konsequenz einer direkten Re-Hospitalisierung, oder im schlimmsten Fall eines letalen Ausgangs. Bei gleichzeitiger Behandlung durch mehrere Ärzte unterschiedlicher Fachdisziplinen mit einer Vielzahl von Medikamenten wird eventuellen Auswirkungen auf die Nierenfunktion oftmals zu wenig Beachtung geschenkt. Dies kann auch dadurch begünstigt werden, dass im ärztlichen Alltag meistens die Zeit fehlt, mögliche Interaktionen zu recherchieren, bzw. potentielle Interaktionen eines neu verordneten Medikamentes in Zusammenschau mit einer bereits etablierten Therapie zu betrachten.

Neueren Studien aus den USA zufolge hat sich die Anzahl der schweren und unerwünschten Arzneimittelinteraktionen in den USA von 35000 im Jahre 1998 auf 90000 im Jahre 2005 erhöht (Moore et al., 2007). In der Bundesrepublik Deutschland sind etwa 5% der Krankenhausaufnahmen durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen bedingt (Pirmohamed et al., 2004); in geriatrischen Abteilungen sind es um die 13% (Hallas et al. 1992).

Aus einer norwegischen Studie (Ebbesen et al., 2001) folgt, dass von 732 untersuchten Todesfällen im Krankenhaus 133 auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen zurückzuführen waren; davon wurden nur 8 von den behandelnden Ärzten erkannt. Ursachen für solche unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind falsche Dosierungen, die 31-58% der Verordnungsfehler ausmachen (Bates et al., 1999, Bates et al., 1995, Lesar et al., 1997). Bezüglich der Verordnungsfehler sind Überdosierungen besonders häufig. So sind 30-40% auf eine

fehlende Dosisanpassung bei niereninsuffizienten Patienten und weitere 19% auf eine fehlende Berücksichtigung des Patientengewichts zurückzuführen (Lesar et al., 1997, Lindquist et al., 1998). Zusätzlich fallen Unterschiede bei der Recherche von Herstellerangaben zu Dosisanpassungen bei Niereninsuffizienz mit 11% ins Gewicht (Lesar et al., 1997). In einer Fachinformation wird die aktuelle Serumkreatinin-konzentration als Ausgangsgrundlage für eine Dosisanpassung gewählt, bei einem anderen Hersteller die aktuelle glomeruläre Filtrationsrate. Es ergeben sich somit unterschiedliche Bewertungsgrundlagen für notwendige Dosisanpassungen bei Niereninsuffizienz, die vom behandelnden Arzt in vielen Fällen nicht adäquat berücksichtigt werden. Hieraus folgt die Erkenntnis, dass der individuellen Arzneimitteltherapie mit einer Vielzahl von Arzneimitteln und der individuellen Dosierung dieser Arzneimittel im Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen eine große Bedeutung zukommt.

### 2.3 Elektronische Arzneimittelinformationssysteme als Ergänzung für den Kliniker: Anforderungen , Aufgaben und Nutzen

Die oben geschilderte Situation mit Verordnungsfehlern, mangelnder Dosisanpassung, Nichtberücksichtigung potentieller Wechselwirkungen erfordert Hilfsmittel, die in den Klinikablauf einfließen müssen. Aufgaben im Bereich Medikamentenverordnung sollten den Arzt und die in den Behandlungsablauf eingebundenen Personen möglichst wenig Zeit kosten. Trotzdem sollten geltenden Qualitäts- und Sicherheitsbestimmungen Rechnung getragen werden. Weiterhin muss die Patientenindividualität, das steigende Alter der Patienten und ihre Multimorbidität berücksichtigt werden.

Um das vorhandene Wissen für den Arzt in kompakter Weise, d.h. mit einem Minimum an Zeitaufwand zur Verfügung zu stellen, wurden elektronische Verordnungssysteme, sogenannte Computerized Physician Order Entry (CPOE) entwickelt. So wird z.B. in der neurologischen Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Püttlingen das elektronische Arzneimittelinformationssystem AiD Klinik verwendet.

Die Grundfunktionen dieses Programmes bieten Aussagen zum Potenzial von Arzneimitteln Allergien auszulösen, Aussagen zu Arzneimittelwechselwirkungen, die aktuellen Fachinformationen mit Angaben zu Standarddosierungsbereichen, Verordnungspläne , allgemeine Warnhinweise bezüglich Schwangerschaft und Stillzeit sowie die Auflistung von Kontraindikationen.

Bei AiD Klinik werden wie bei ähnlichen Programmen auch individualisierte Dosierungsempfehlungen z.B. für Patienten mit Niereninsuffizienz sowie die Therapiekosten angegeben.

Insgesamt stützen diese Programme sich auf wissenschaftliche Publikationen und auf Informationen, die von Experten validiert wurden. Das in Püttlingen angewendete Programm AiD Klinik wurde von dem Institut für klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie der Universität Heidelberg unter Leitung von Prof.Dr.W.Haeferli entwickelt.

Die individuelle Leistungsfähigkeit elektronischer Arzneimittelinformationssysteme ist im direkten Vergleich sehr unterschiedlich. Dies bezieht sich auf unterschiedliche Entwicklungsstadien, unterschiedliche Darstellungsformen und Schwerpunkte der jeweiligen Systeme (Westbrook et al 2012, Tatonetti et al. 2012) Auch die Anbindung an wissenschaftliche Plattformen ist von System zu System unterschiedlich. Daher müssen alle Leistungsparameter eines solchen Systems kritisch überprüft werden, ehe der klinische Einsatz erfolgen kann. Dabei sollten objektive transparente Kriterien angewandt werden, die einer ständigen Qualitätskontrolle unterliegen. Weiterhin sollte die Bearbeitung von Warnhinweisen, Dosisberechnungen und Therapieempfehlungen von mehreren qualifizierten Experten erfolgen und diese Bearbeitung wiederum einer weiteren qualifizierten Evaluation unterliegen. Eine Dokumentation der Quellen, die für eine solche Bearbeitung verwendet werden, die Möglichkeit auch kurzfristiger Aktualisierung sowie eine transparente Darstellung der Resultate der durchgeführten Qualitätskontrollen sind ebenfalls Bestandteil dieser Leistungsparameter. Zudem sollte im Bezug auf den klinischen Alltag ein Dosierungsvorschlag enthalten sein, der die Bedürfnisse des einzelnen Patienten berücksichtigt. So liegen mittlerweile für die meisten der älteren und fast alle der neueren Arzneimittel wissenschaftlich nachvollziehbare Dosisempfehlungen vor, die Nieren- und Leberfunktion, Alter, Gewicht und Geschlecht des Patienten berücksichtigen.

Zusätzlich zur Sicherheit in der Arzneimitteltherapie können elektronische Verordnungssysteme aber auch die Wirtschaftlichkeit eines Krankenhausbetriebs optimieren. Die Kosten der Arzneimitteltherapie machen etwa 5% der anfallenden Gesamtkosten im Krankenhaus aus (Rolfes-Bußmann et al., 2009) und können durch individuelle Dosisanpassung und Angabe preiswerter Alternativen deutlich reduziert werden. Entspricht ein elektronisches Verordnungssystem den genannten Anforderungen, resultieren dadurch erhebliche Vorteile für den Arbeitsablauf im Krankenhaus und für die involvierten Personen wie Arzt, Pflegepersonal und Apotheker. Die Anzahl von Übertragungsfehlern wird vermindert, der zeitliche Aufwand hinsichtlich Verordnung von Medikamenten und Überprüfung auf mögliche Arzneimittelwechselwirkungen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen wird reduziert. Vor allem aber profitiert der Patient im Hinblick auf geringere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, z.B. in Folge individueller Dosisanpassungen, oder der Vermeidung unerwünschter Wechselwirkungen.

Dies steigert insgesamt die medikamentöse Therapiesicherheit und kann Krankenhausaufenthalte verkürzen.

Für den behandelnden Arzt ergeben sich die Vorteile, die Verordnung und die notwendige Dokumentation in einem Schritt zu erledigen, kritische Medikamenteninteraktionen rechtzeitig zu erkennen und eine auf den Patienten zugeschnittene optimierte Arzneimitteltherapie in die Behandlung integrieren zu können.

Daraus resultiert auch eine enorme Zeitersparnis, die es dem Arzt ermöglicht, sich trotz eines gestiegenen Aufwands für arztfremde Tätigkeiten wie Dokumentation und Kostenvergleich auf die Patientenbehandlung zu konzentrieren. Weiterhin kommt es einem reibungslosen Arbeitsablauf zugute, wenn Verordnungen und Darreichungszeiten eindeutig dokumentiert sind.

## 2 Einleitung

Mögliche Fehler, z.B. bei der Übertragung, können so verringert werden. Ebenso wird die individuelle Verabreichung der Arzneimittel z.B. durch direktes Ausdrucken eines Verordnungsplans beziehungsweise durch den Einsatz von Dosierautomaten erleichtert. Bei optimaler Durchführung kann eine Änderung der aktuellen Medikation direkt elektronisch geändert und zeitnah an die zuständigen Pflegekräfte weitergegeben werden.

#### 2.4. Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit soll den medizinischen Nutzen eines elektronischen Verordnungssystems im klinischen Alltag einer neurologischen Akutklinik bewerten. Aspekte, die zu dieser Bewertung herangezogen werden, sind insbesondere die mögliche Reduzierung von kritischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die Vermeidung zu erwartender Arzneimittelinteraktionen und die Optimierung und Individualisierung der medikamentösen Therapie, deren Dokumentation und effektive Weitergabe an den behandelnden Hausarzt. Grundlage hierzu sind Erfahrungen mit dem System „AiD Klinik“, der Dosing GmbH Heidelberg, das seit dem Jahr 2009 in der neurologischen Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Püttlingen genutzt wird.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Patientengruppe

Für die vorliegende Arbeit wurde die Entlassungsmedikation von Patienten, die in dem Zeitraum vom 01.07.2009 bis zum 31.12.2009 aus der stationären Behandlung der neurologischen Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Püttlingen entlassen wurden, überprüft.

Es wurde festgelegt, dass nur Patienten berücksichtigt werden, die eine Mindestanzahl von fünf Medikamenten in ihrer Entlassungsmedikation hatten. Dies war bei 813 Patienten der Fall. 877 Patienten wurden mit weniger als fünf Medikamenten entlassen oder die Entlassungsmedikation wurde nicht elektronisch erfasst. Die 813 Patienten wurden anschließend in 10 Gruppen nach der Anzahl der Medikamente in aufsteigender Reihenfolge aufgeteilt. Die letzte Gruppe erfasste die Patienten, die mehr als 13 Medikamente erhielten.

### 3.2 Erfassung der Entlassungsmedikationen aller Patienten mit dem Hospital Work Flow System HOWOS

In der neurologischen Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Püttlingen werden die Patienten mit dem Hospital Work Flow System elektronisch geführt. Dieses elektronische Patientenerfassungssystem bietet schnellen Zugriff, der von mehreren Arbeitstationen gleichzeitig erfolgen kann. Wie in unten gezeigter Abbildung (Abb.1) ersichtlich, bietet das Programm eine umfassende Übersicht der für den behandelnden Arzt und das pflegerische Umfeld wichtigsten Daten. Dazu gehören z.B. alle aktuellen Laborergebnisse, Auflistung der durchgeführten Untersuchungen, gestellte Anträge etc. Ebenso beinhaltet die Akte die Rubrik Medikamente, die in 4 Untergruppen (Medikamente bei Einweisung, Aufnahme, Entlassung und zur Weiterbehandlung empfohlen) unterteilt wird. Untersucht wurde jeweils die Entlassungsmedikation (Abb.2)

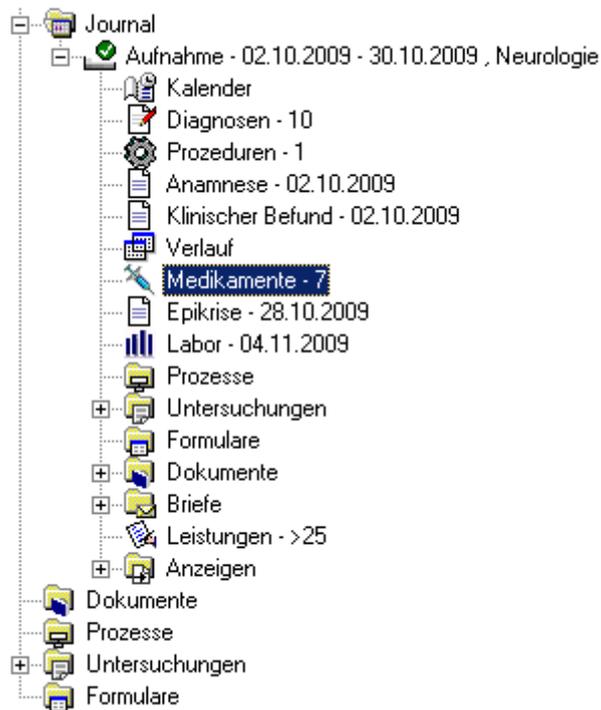


Abb.1 Elektronische Patientenakte des HOWOS Systems

### 3 Material und Methoden

**Medikamente** Register

Übersicht Einweisung Aufnahme Entlassung Weiterbehandlung

Speichern Abbrechen Bearbeiten Drucken

Standardmedikation anordnen Bedarfsmedikation anordnen

1	2	Präparat	Wirkstoffe	Dosierung	Bem.	D
		ASS 100 mg HEXAL® Tabletten	100 mg Acetylsalicylsäure	0-1-0-0		0
		Concor® 5mg Filmtbl.	5 mg Bisoprololfumarat (2:1) (4,24 mg Bisoprolol)	1-0-1-0		0
		Digimerck® minor 0,07mg Tbl.	0,07 mg Digitoxin	1-0-0-0		0
		Ferrlecit® 40mg	12,5 mg/ml Eisen(III)-natrium-D-glukonat-sucrose-Komplex (Eisen)		Di nach Dialyse	0
		Furosemid-ratiopharm® 500 mg Tabletten	500 mg Furosemid	0,25-0-0,25-0		0
		Hydrocortison-POS® N 2,5% Augensalbe	25 mg Hydrocortisonacetat (Ph.Eur.) (22,4 mg Hydrocortison)			0
		Insuman Rapid 100 I.E./ml Inj.-Lsg. kohlpharma	100 I.E./ml Insulin, normal (human) (Insuline)		nach Blutzucker	0
		Lantus® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone	3,64 mg/ml Insulin glargin (Insuline)		34 IE zur Nacht	0
		Nexium® mups 40mg magensaftresistente Tabletten	44,42 mg Esomeprazol-Hemimagnesium 1,5 H <sub>2</sub> O (40 mg Esomeprazol)	0-0-1-0		0
		Simvastatin-ratiopharm® 40 mg Filmtabletten	40 mg Simvastatin	1-0-1-0		0
		Tobradex® 3mg/ml / 1 mg/ml Augentropfensuspension	3 mg/ml Tobramycin, 1 mg/ml Dexamethason			0
		Valium® Roche 5mg Tbl.	5 mg Diazepam	0-1-0-1		0
		Voltaren® ophtha Augentropfen	1 mg/ml Diclofenac-Na (0,931 mg/ml Diclofenac)			0
		<b>Tropfen</b>				
		Valoron® N, Tropfen zum Einnehmen, Lösung	71,52 mg/ml Tilidin-HCl 0,5H <sub>2</sub> O	1-0-1-1	20 Gtt	0

Abb.2 Darstellung der Entlassungsmedikation in HOWOS

### 3.3 Validierung der Entlassungsmedikamente mit Hilfe des elektronischen Arzneimittelinformationssystems AiD Klinik

Der Button „bearbeiten“ der Bearbeitungsoberfläche der HOWOS-Akte muss aktiviert werden, um die Entlassungsmedikation (Abb.3) bearbeiten und anschließend validieren zu können. Die Validierung geschieht mit Hilfe des AiD-Programmes. Dieses elektronische Arzneimittelportal stellt potentielle Medikamenteninteraktionen dar, verbindet zu Angaben der Gelben Liste und zur Fachinformation. Die Gelbe Liste ist im Umfang der enthaltenen Präparate der Roten Liste vergleichbar und erscheint vier Mal jährlich. Eine Besonderheit der Gelben Liste ist die „Identa“-Suche, die die Identifizierung der Tabletten und Kapseln nach ihrem Aussehen ermöglicht. Die Fachinformation beinhaltet Angaben des Herstellers und ist nicht repräsentativ für eine Wirkstoffgruppe. Diese Verknüpfungen, die das AiD-Programm anbietet, erlauben eine direkte Prüfung der Zulassung von empfohlenen Dosierungen, vorliegenden Kontraindikationen, zu erwartenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen und von potentiellen Arzneimittelwechselwirkungen.

### 3 Material und Methoden

1	2	AI	Präparat	Wirkstoffe	Dosierung	Bem.	Datum
			<b>Norm</b>				
			<b>Standard</b>				
			Dexamethason-ratiopharm® 4 mg Tabletten	4 mg Dexamethason	1-1-1-0		04.10.2009
			Diazepam-ratiopharm® 10 mg Tabletten	10 mg Diazepam	0,25-0,25-0,25-0		28.10.2009
			Lamictal® 50mg Tabletten zur Herstellung einer Suspensi...	50 mg Lamotrigin	1-0-1,5-0		29.10.2009
			Lantus® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpe...	3,64 mg/ml Insulin glargin ( Insuline)	20-0-5-0	I.E.	28.10.2009
			Nexium® mups 40mg magensaftresistente Tabletten	44,42 mg Esomeprazol-Hemimagnesium 1,5 H2O (40 mg Esomeprazol)	0-0-1-0		04.10.2009
			<b>s. c.</b>				
			Actrapid® InnoLet® 100 I.E./ml Injektionslösung in einem Fe...	100 I.E./ml Insulin, normal (human) ( Insuline)		Actrapid nach BZ u...	04.10.2009
			<b>Beutel</b>				
			Macrogol-ratiopharm® Beutel	13,121 g Macrogol 3350 ( Macrogole), 0,35 g Natriumchlorid, 0,179 g Natriumhydrogenca...	1-1-1-0		04.10.2009

Abb.3 Validierung der Entlassungsmedikation

Nach Anklicken des Buttons „validieren“ wird im AiD-Programm die Liste der Medikamente mit den bestehenden aktuellen Interaktionen angezeigt. Ebenso erfolgt ein Hinweis auf möglicherweise notwendige Dosisanpassungen der Medikamente bei Patienten in verschiedenen klinischen Stadien der Niereninsuffizienz (Abb.4).

### 3 Material und Methoden

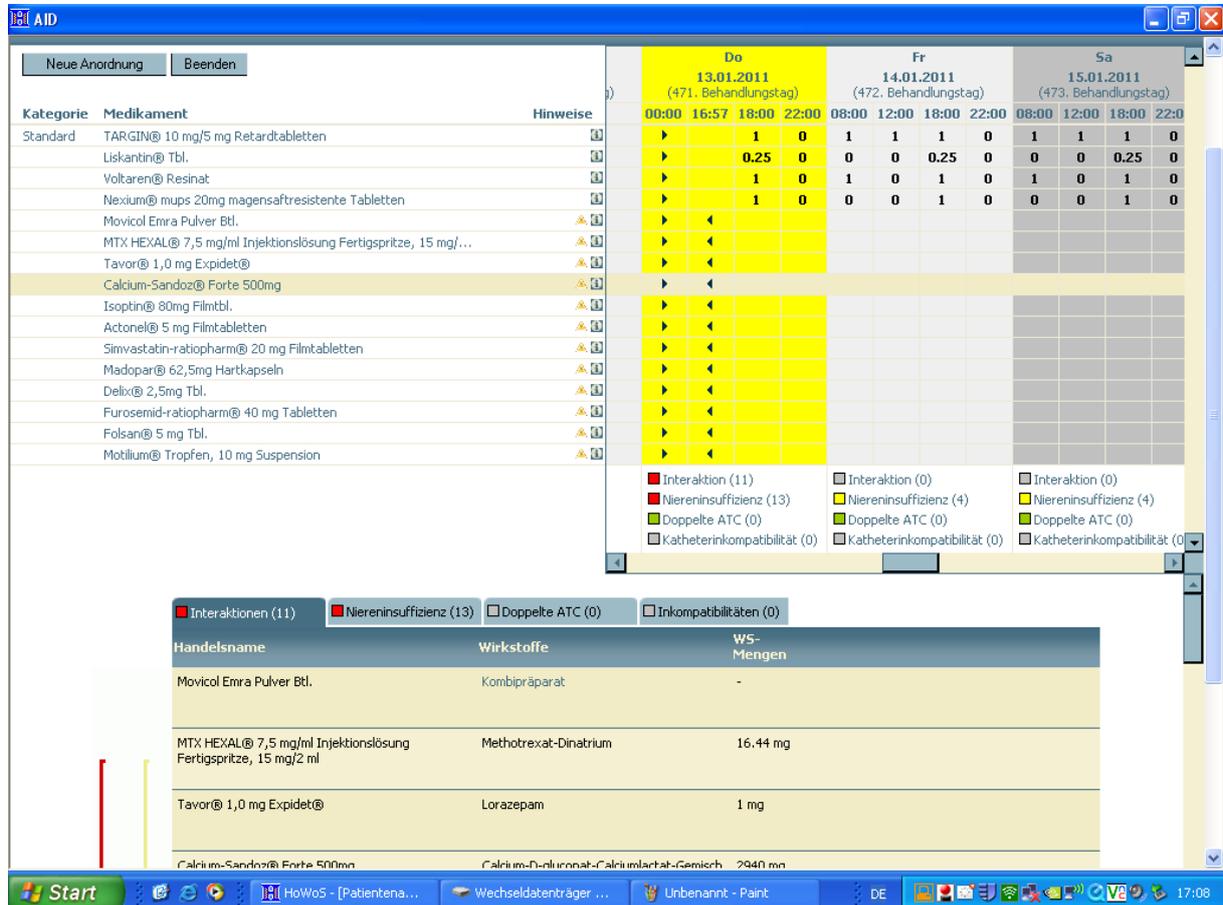


Abb.4 Darstellung der Entlassungsmedikation im AiD Programm

Oben links in Abb.4 ist die Zahl der aktuellen Verordnungen des ausgewählten Patienten angezeigt, rechts oben der Verordnungsplan, geordnet nach Wochentag und Uhrzeit. Der aktuelle Wochentag ist gelb markiert. Der untere Bildabschnitt zeigt 4 Verordnungen, die anderen 12 sind durch scrollen zu ersehen, im hier gezeigten Bildausschnitt jedoch nicht vollständig abgebildet. Die rote und die gelbe Linie links im Bild beziehen sich auf jeweils aufgeführte Arzneimittelwechselwirkungen der aufgeführten Verordnungen.

Medikament	Hinweise	00:00	18:00	22:00
Pantozol® 20mg, magensaftres. Tbl.	📄	▶	1	0
AMLODIPIN BASICS 10mg Tabletten, Tbl.	📄	▶	1	0
Delix® 5mg Tbl.	📄	▶	1	0
Beloc-Zok® mite Retardtbl.	📄	▶	1	0
PK-Merz® Filmtbl. 100mg	📄	▶	0	0
Mirtazapin HEXAL® 15 mg Filmtabletten	📄	▶	1	0
Fragmin® P Forte	📄	▶	1	0

■ Interaktion (2)  
■ Niereninsuffizienz (7)  
■ Doppelverordnung (0)  
■ Katheterinkompatibilität (0)

Abb.5 Darstellung der Medikamentenverordnung im AiD-Programm

Jeweils unter den einzelnen Behandlungstagen wird die Gesamtzahl der Interaktionen dargestellt. Die Farbe beschreibt den jeweils höchsten Schweregrad der bestehenden Interaktionen. Eine vergrößerte Darstellung der angezeigten Interaktionen zeigt Abbildung 5. Die einzelnen Interaktionen werden im unteren Abschnitt des Bildschirms erklärt (siehe auch Abb.4 und Abb.6).

In unten gezeigtem Beispiel (Abb.6) ist der Schweregrad der Interaktion bei gleichzeitiger Gabe von Amlodipin und Metoprolol orange dargestellt. „Orange“ steht für eine potentiell klinisch relevante und mittelschwere Interaktion.

Ebenso wird bei den bearbeiteten Medikamenten angezeigt, ob eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz (hier bestimmt ebenfalls der Schweregrad der Interaktion die angezeigte Farbe, wie im Beispiel (Abb.6) rot erscheinend) notwendig ist. Dies gibt einen Hinweis auf eine möglicherweise schwerwiegende Komplikation bei Verabreichung des Medikaments in nicht angepasster Dosierung bei Personen mit Niereninsuffizienz.

### 3 Material und Methoden

Handelsname	Wirkstoffe	WS-Mengen
Pantozol® 20mg, magensaftres. Tbl.	Pantoprazol-Na 1,5H <sub>2</sub> O	22.6 mg
AMLODIPIN BASICS 10mg Tabletten, Tbl.	Amlodipinmaleat	12.8 mg
Delix® 5mg Tbl.	Ramipril	5 mg
Beloc-Zok® mite 47,5 mg, Retardtabletten	Metoprololsuccinat (Ph.Eur.)	47.5 mg
PK-Merz® Filmtbl. 100mg	Amantadinsulfat	100 mg
Mirtazapin HEXAL® 15 mg Filmtabletten	Mirtazapin	15 mg
Fragmin® P Forte	Dalteparin-Na	5000 I.E.

Abb.6 Darstellung von Medikamenteninteraktionen im AiD-Programm

Die potentiell klinisch relevante Interaktion von Amlodipin und Metoprolol wird hier orange dargestellt.

Zwischen Pantozol und Metoprolol erscheint eine grüne Verbindungslinie; dies besagt, dass keine durch klinische Studien erwiesene Arzneimittelwechselwirkung dieser beiden Wirkstoffe vorliegt.

### 3.4 Auflistung aller aufgetretenen Interaktionen mit Einteilung in Schweregrade

Die bei der aktuellen Medikation bestehenden Interaktionen werden je nach Schweregrad in den Farben schwarz (kontraindizierte, bzw. Hochrisikointeraktionen, Abb.7), rot (klinisch schwerwiegende Interaktionen, Abb.8), orange (potentiell klinisch relevante, mittelschwere Interaktionen, Abb.9), hellgelb (leichte, klinisch nicht relevante Interaktionen) sowie grün (in der Diskussion befindliche Interaktionen ohne klinisch belegte Relevanz). In den gezeigten Beispielen stehen Clopidogrel und Omeprazol für Medikamente, die bei gleichzeitiger Gabe zu solch schweren Wechselwirkungen führen, so dass eine gleichzeitige Gabe kontraindiziert ist (Abb.7). Gleichzeitig werden die unerwünschten Arzneimittelwechselwirkungen beschrieben und eine Handreichung für das klinische Management gegeben. Dem entsprechend stehen in Abbildung 8 Verapamil und Simvastatin, bzw. Diclofenac und Methotrexat für Medikamente, die bei gleichzeitiger Gabe zu schwerwiegenden klinischen Interaktionen führen. Die gleichzeitige Gabe von Diclofenac mit Furosemid, bzw. Verapamil mit Calcium-D-gluconat, sowie Diclofenac mit Ramipril (Abb. 9) kann zu potentiell schweren klinisch relevanten Interaktionen führen. Hier sind bei denkbaren Interaktionen Querverweise zu anderen Vertretern derselben Wirkstoffgruppe aufgeführt, bei deren gleichzeitiger Gabe ebenfalls klinisch relevante schwerwiegende Interaktionen bekannt sind.

Betrachtet und bewertet wurden in der vorliegenden Arbeit wegen ihrer klinischen Bedeutung nur kontraindizierte (schwarze), klinisch schwerwiegende (rote) und potentiell klinisch relevante (orange) Interaktionen.

Die Paarungen, d.h. relevante Wechselwirkungen, die durch die Gabe von zwei Medikamenten hervorgerufen werden, wurden in der Reihenfolge ihres Auftretens aufsteigend nummeriert. Im Anschluß wurde die Häufigkeit des Auftretens insgesamt und in den einzelnen Gruppen ausgezählt.

<b>Kontraindizierte bzw. Hochrisiko-Kombination</b>	
<b>Clopidogrel</b> Iscover® 75mg Filmtabletten <b>Fachinfo</b>	<b>Omeprazol</b> Omeprazol-ratiopharm® NT 20 mg magensaftresistente Hartkapseln <b>Fachinfo</b>
<b>Unerwünschte Arzneimittel Wechselwirkung (UAW)</b>	
Die Aktivierung von Clopidogrel durch CYP2C19 wird durch Omeprazol gehemmt, wodurch es zu einer geringeren Aggregationshemmung kommt. Gleichzeitig wurde über eine erhöhte Mortalität bzw. vermehrte kardiovaskuläre Ereignisse in dieser Kombination berichtet (in prospektiver randomisierter Studie (COGENT-1) nicht bestätigt). Außerdem erhöht Clopidogrel bei extensiven Metabolisierern die AUC von Omeprazol um 30%, was klinisch nicht relevant sein dürfte.	
<b>Klinisches Management</b>	
Nur bei zwingender Indikation Omeprazol mit Clopidogrel kombinieren, ggf. auf Prasugrel ausweichen, das eine geringere Interaktion zeigt.	

Abb.7 Darstellung der Hochrisiko-bzw. Kontraindikationen im AiD-Programm

Klin. schwerwiegende Interaktion	
<b>Simvastatin</b> Simvastatin-ratiopharm® 20 mg Filmtabletten <span style="background-color: #000080; color: white; padding: 2px;">Fachinfo</span>	<b>Verapamil-HCl</b> Isoptin® 80mg Filmtbl. <span style="background-color: #000080; color: white; padding: 2px;">Fachinfo</span>
<b>Unerwünschte Arzneimittel Wechselwirkung (UAW)</b>	
Zunahme des Risikos für Myopathie und/oder Rhabdomyolyse.	
<b>Klinisches Management</b>	
Umstellung auf ein nicht interagierendes Statin (Fluvastatin oder Pravastatin), sonst max. 20mg Simvastatin pro Tag.	

Klin. schwerwiegende Interaktion	
<b>Diclofenac-Colestyramin</b> Voltaren® Resinat <span style="background-color: #000080; color: white; padding: 2px;">Fachinfo</span>	<b>Methotrexat-Dinatrium</b> MTX HEXAL® 7,5 mg/ml Injektionslösung Fertigspritze, 15 mg/2 ml <span style="background-color: #000080; color: white; padding: 2px;">Fachinfo</span>
<b>Unerwünschte Arzneimittel Wechselwirkung (UAW)</b>	
Gleichzeitige Verabreichung von Diclofenac unter MTX-Hochdosistherapie verzögerte die Methotrexat-Ausscheidung und erhöhte unerwünschte Methotrexat-Wirkungen (Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Nephrotoxizität, Schleimhautulzerationen). Bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis (wöchentliche orale Gabe) blieb die MTX-Kinetik unverändert.	
<b>Klinisches Management</b>	
Besondere Vorsicht bei dieser Kombination. Auf Knochenmarksuppression, aplastische Anämie, gastrointestinale Toxizitätszeichen achten.	

Abb.8 Darstellung der kritischen Medikamenteninteraktionen im AiD-Programm

Potentiell klin. relevante mittelschwere Interaktion	
Diclofenac-Colestyramin Voltaren® Resinat <b>Fachinfo</b>	Furosemid Furosemid-ratiopharm® 40 mg Tabletten <b>Fachinfo</b>
<b>Interaktion denkbar</b>	
Diese Wechselwirkung wurde bei anderen Vertretern derselben Wirkstoffgruppe, nicht jedoch bei den genannten Substanzen selbst beschrieben. Eine Übertragbarkeit ist auf Grund des Mechanismus wahrscheinlich aber (bislang) nicht durch klinische Daten belegt.	
<b>Unerwünschte Arzneimittel Wechselwirkung (UAW)</b>	
NSAR können den Effekt von Schleifendiuretika akut um bis 25-50% abschwächen und insbesondere bei Dehydratation Nierenversagen auslösen.	
<b>Klinisches Management</b>	
Monitoring der Diurese in den ersten Tagen nach An- und Absetzen von NSAR.	
Potentiell klin. relevante mittelschwere Interaktion	
Verapamil-HCl Isoptin® 80mg Filmtbl. <b>Fachinfo</b>	Calcium-D-gluconat-Calciumlactat-Gemisch (2:3)-2-H2O Calcium-Sandoz® Forte 500mg <b>Fachinfo</b>
Potentiell klin. relevante mittelschwere Interaktion	
Diclofenac-Colestyramin Voltaren® Resinat <b>Fachinfo</b>	Ramipril Delix® 2,5mg Tbl. <b>Fachinfo</b>

Abb.9 Darstellung der potentiell schwerwiegenden Interaktionen im AiD-Programm

### 3.5 Statistische Erfassung des Warnhinweises einer unbedingt notwendigen Dosisanpassung im Falle einer bestehenden Niereninsuffizienz

Ebenfalls wurde die Anzahl des Auftretens von Warnhinweisen auf eine unbedingt notwendige Dosisanpassung bei bestehender Niereninsuffizienz für das gesamte Kollektiv und für die einzelnen Gruppen bestimmt. Wie in Abb.10 ersichtlich, ist in der oberen Leiste neben dem Button „Interaktionen“ die Rubrik Niereninsuffizienz dargestellt. Auch hier wird mit Farben (schwarz, rot, orange) der Schweregrad angezeigt. Damit ist ein erster Hinweis gegeben, dass eine Dosisanpassung bei vorliegender Niereninsuffizienz erfolgen sollte. Der Schweregrad wird, wie bei den Medikamenteninteraktionen jeweils nach Farbe eingeordnet. Bei den grün dargestellten Warnhinweisen ist eine Dosisanpassung in Diskussion, bzw. abzuwägen.

<input checked="" type="checkbox"/> Interaktionen (2) <input checked="" type="checkbox"/> Niereninsuffizienz (7) <input type="checkbox"/> Doppelte ATC (0) <input type="checkbox"/> Inkompatibilitäten (0)			
Handelsname	Wirkstoffe	WS-Mengen	
<b>NI</b> Enalapril-ratiopharm® 10 mg Tabletten	Enalaprilmaleat	10 mg	
<b>NI</b> Simvastatin-ratiopharm® 10 mg Filmtabletten	Simvastatin	10 mg	
<b>NI</b> isoket® retard 120mg Retardkaps.	Isosorbiddinitrat	120 mg	
<b>NI</b> Aspirin® protect 100mg Tbl.	Acetylsalicylsäure	100 mg	
<b>NI</b> Beloc-Zok® mite 47,5 mg, Retardtabletten	Metoprololsuccinat (Ph.Eur.)	47.5 mg	
<b>NI</b> Madopar® 62,5mg Hartkapseln	Levodopa, Benserazid-HCl	50 mg, 14.25 mg	

Ass.-Arzt Bastian Johannes Gombert

Abb.10 Hinweis einer unbedingt notwendigen Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

Für die Arbeit wurde die Häufigkeit des Auftretens des Hinweises auf eine notwendige Dosisanpassung erfasst. In Abb.11 ist diese exemplarisch für Sultamicillin rot dargestellt. Sultamicillin ist eine orale Darreichungsform von Ampicillin mit dem  $\beta$ -Lactamasehemmer Sulbactam.

### 3 Material und Methoden

	Torasemid-ratiopharm® 10 mg Tabletten	Torasemid	10 mg
	Allopurinol-ratiopharm® 300 mg Tabletten	Allopurinol	300 mg
	Isoptin® RR Retardtbl.	Verapamil-HCl	240 mg
	Oxazepam-ratiopharm® 10 mg Tabletten	Oxazepam	10 mg
	Metex® 10mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze 10mg	Methotrexat-Dinatrium	10.96 mg
	Folsan® 5 mg Tbl.	Folsäure	5 mg
	Mono-Embolex® 8000 I.E. Therapie Sicherheitsspritze	Certoparin-Na	8000 I.E.
	Unacid® PD oral, Filmtbl.	Sultamicillintosilat 2H <sub>2</sub> O	506.3 mg

Abb.11 Hinweis eine unbedingt notwendigen Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz am Beispiel Sultamicillintosilat

Die Abbildung 11 zeigt einen Ausschnitt aus der der Rubrik „Niereninsuffizienz“. Hier werden Warnhinweise, im Bild links, zu möglicher oder notwendiger Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz angezeigt. Der Schweregrad wird ebenfalls nach Farbe, analog zu den Medikamenteninteraktionen unterteilt. Dementsprechend sind in Abbildung11 4 Warnhinweise zu einer „unbedingt“ notwendigen Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz (rot) und ein Warnhinweis zu einer „möglicherweise“ notwendigen Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz (gelb) zu sehen. Die drei grünen Hinweise zeigen auf, dass eine Dosisanpassung noch diskutiert wird.

Weiterhin ist ein kurzer erläuternder Text aufgeführt, welcher Informationen zum klinischen Management, sowie allgemeine Hinweise enthält (Abb.12). Neben der Angabe von Arzneimittelinteraktionen gibt das Programm noch Hinweise zur aktuellen Studienlage.

**Unacid® 3g, zur Infusion**

**Wirkstoff: Ampicillin**

**Klinisches Management:**  
Für diesen Arzneistoff kann eine Dosisreduktion (bzw. eine Verlängerung des Dosisintervalls) bei eingeschränkter Nierenfunktion nach dem  $Q_0$ -Konzept berechnet werden. Bei einer möglichen Therapieanpassung muss jedoch unbedingt auch die klinische Situation des Patienten im Einzelfall berücksichtigt werden. Zusätzlich sind die Angaben in den Fachinformationen der jeweiligen Fertigarzneimittel zu beachten.

**Referenzen / Details:** Siehe [Nierenmonographie von Ampicillin](#)

**Wirkstoff: Sulbactam**

**Allgemeines:**  
Vor allem bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion werden Funktionsstörungen der Blutplättchen beobachtet, die sich als Verlängerung der Blutungszeit und als kleinfleckige Blutungen in Haut oder Schleimhaut (Purpura) zeigen. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ist das Risiko des Auftretens von zentralnervösen Erregungszuständen, Myoklonien und Krämpfen erhöht [1]. In Einzelfällen kann es zu einem Anstieg der

**Unerwünschte Arzneimittelwirkung an Niere und Harnwegen:**  
In Einzelfällen kann es zu einem Anstieg der Serumkreatininkonzentrationen und zu einer interstitiellen Nephritis kommen [1].

**Studien bei Niereninsuffizienz:**  
Dialyse: Sulbactam wird durch Hämodialyse aus dem Blutstrom eliminiert. Die Gabe von Sulbactam sollte deshalb unmittelbar im Anschluss an die Dialyse erfolgen und dann in 48-stündigen Intervallen bis zur folgenden Dialysebehandlung [1]. Es werden aber auch Dosisintervalle von 24 h beschrieben [3].  
CVVHD: Eine Dosis von 0,5 g alle 12 h wird in der Literatur beschrieben [4].

**Klinisches Management:**  
Der Anstieg von Kreatinin bei Patienten mit einer Kreatininkonzentration zwischen 15 und 30  $\mu\text{mol/l}$  ist ein Zeichen für eine Niereninsuffizienz.

Abb.12 Erläuterung zum Hinweis unbedingt notwendige Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz am Beispiel Unacid (Teil 1)

**Unerwünschte Arzneimittelwirkung an Niere und Harnwegen:**

In Einzelfällen kann es zu einem Anstieg der Serumkreatininkonzentrationen und zu einer interstitiellen Nephritis kommen [1].

**Studien bei Niereninsuffizienz:**

Dialyse: Sulbactam wird durch Hämodialyse aus dem Blutstrom eliminiert. Die Gabe von Sulbactam sollte deshalb unmittelbar im Anschluss an die Dialyse erfolgen und dann in 48-stündigen Intervallen bis zur folgenden Dialysebehandlung [1]. Es werden aber auch Dosisintervalle von 24 h beschrieben [3].

CVVHD: Eine Dosis von 0,5 g alle 12 h wird in der Literatur beschrieben [4].

**Klinisches Management:**

Der Anbieter empfiehlt für Patienten mit einer Kreatininclearance zwischen 15 und 30 ml/min eine Tageshöchstdosis von 2,0 g Sulbactam, bei einer Kreatinin-Clearance unter 15 ml/min sollte max. 1 g Sulbactam pro Tag gegeben werden [1]. Mögliche Dosisanpassungen des gleichzeitig zu gebenden Betalactamantibiotikums sind zusätzlich zu beachten.

**Referenzen / Details:** Siehe [Nierenmonographie von Sulbactam](#)

**Fachinfo**

Abb. 13 Erläuterung zum Hinweis unbedingt notwendige Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz am Beispiel Unacid (Teil 2)

Die Abbildung 13 zeigt den unteren Rand der von AiD Klinik angezeigten Seite. Hier findet sich noch ein Link zur Fachinformation, im Bild unten links.

Unter dem Link Nierenmonographie kann man die individuelle Clearance eines Patienten berechnen.

## 4.Ergebnisse

### 4.1 Anzahl der Patienten in den einzelnen Gruppen

Erfasst wurden alle Patienten mit fünf oder mehr Medikamenten pro Tag in ihrer Entlassungsmedikation, die im Zeitraum vom 01.07.2009 bis zum 31.12.2009 nach stationärer Behandlung aus der neurologischen Abteilung des Knappschafts-Krankenhauses Püttlingen entlassen wurden. Insgesamt wurden die Daten von 813 Personen untersucht, die 7643 Medikamentenverordnungen in der Entlassungsmedikation aufwiesen. Die Verteilung der Anzahl der Patienten nach der Anzahl der Medikamente ist in Abb.14 dargestellt. Die Patienten mit mehr als 13 Medikamenten wurden in einer Gruppe zusammengefasst, um ein ausgewogenes Verhältnis zwischen den Gruppen zu gewährleisten und eine übersichtliche Darstellung zu sichern. Zwei Patienten aus dieser Gruppe hatten mit jeweils 24 Medikamenten die umfangreichste Entlassungsmedikation.

#### 4. Ergebnisse

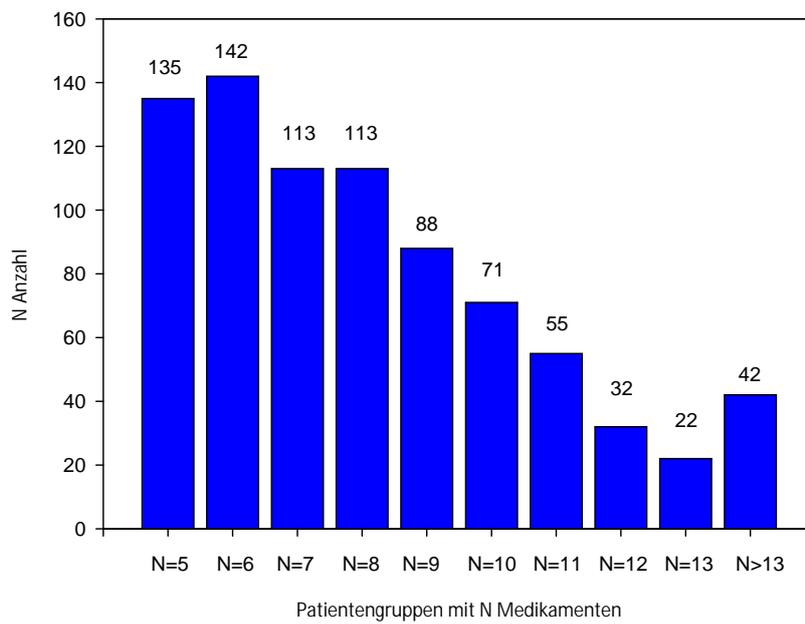


Abb.14 Darstellung der Patienten, aufgeteilt in die einzelnen Gruppen

#### 4. Ergebnisse

Mit steigendem Alter zeigte sich eine Zunahme der mittleren Anzahl der Medikation und lediglich in der Altersgruppe 81-90 war die mittlere Anzahl deutlich geringer (Abb.15). Es wurde keine Trennung nach Geschlecht vorgenommen.

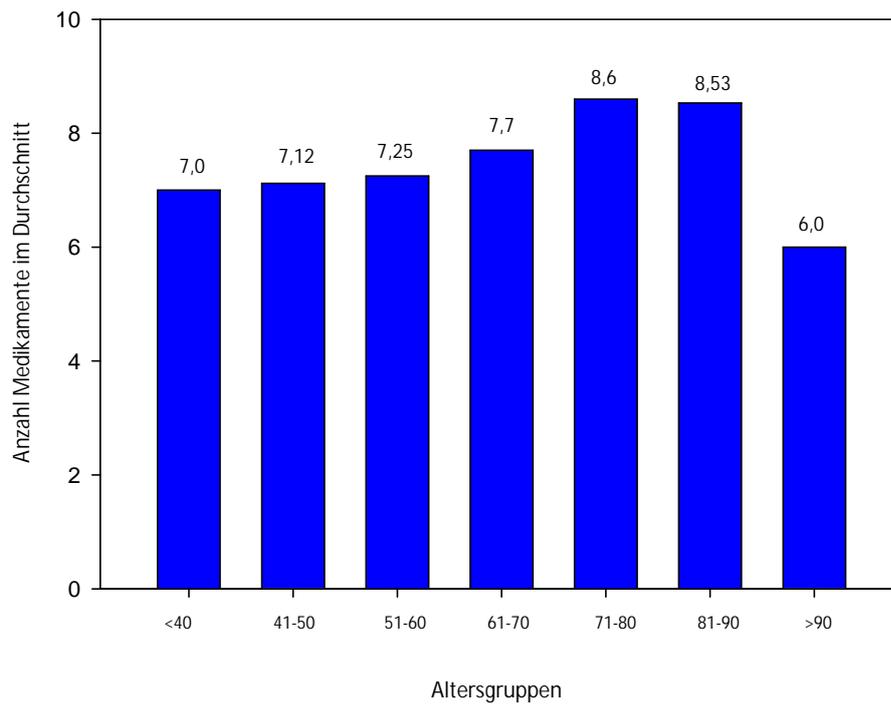


Abb.15 Mittelwerte der Anzahl der Medikamente pro Altersgruppe

#### 4.2 Anzahl aller relevanten Medikamenteninteraktionen, die vom Programm angegeben wurden, sowie die Häufigkeit des Auftretens des Warnhinweises „unbedingt notwendige Dosisanpassung“ bei Niereninsuffizienz

In Abb.16 dargestellt sind alle vom Programm angezeigten Medikamenteninteraktionen nach Auszählung des gesamten Patientenkollektivs (N=813), aufgeteilt nach dem Schweregrad der Interaktion. Ergänzend wurde die Häufigkeit des Auftretens des Warnhinweises für eine unbedingt notwendige Dosisanpassung bei einer bestehenden Niereninsuffizienz erfasst.

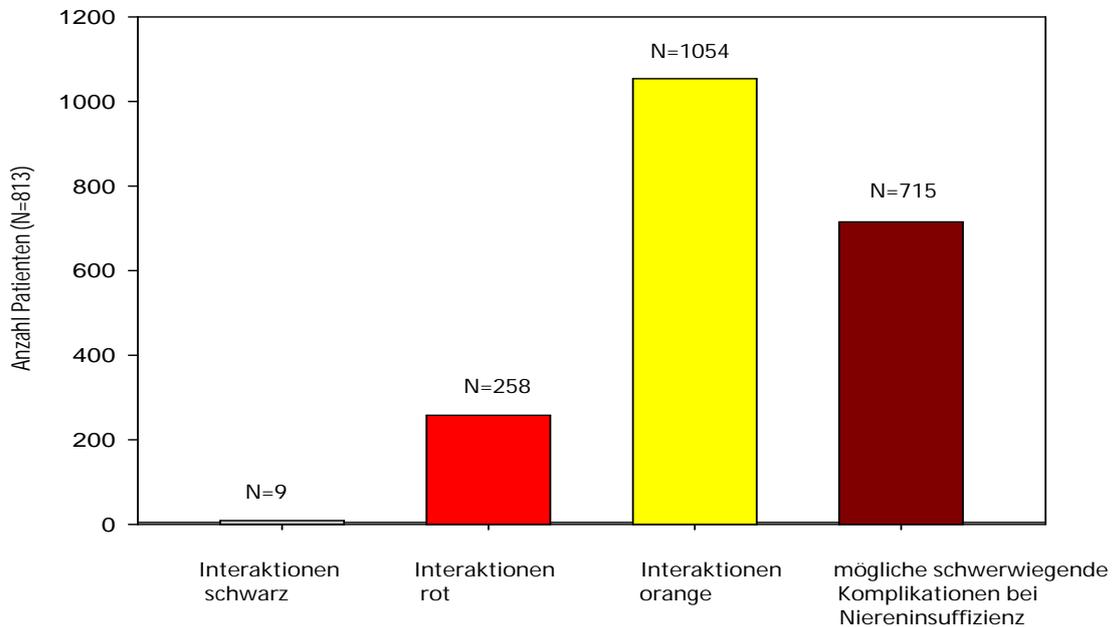


Abb.16 Anzahl aller angezeigten Medikamenteninteraktionen (schwarz: Gleichzeitige Medikamentengabe ist kontraindiziert; rot: Klinisch schwerwiegende Medikamenteninteraktion; orange: Potentiell schwerwiegende klinische Medikamenteninteraktion) und die Häufigkeit des Auftretens des Warnhinweises einer unbedingt notwendigen Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

#### 4. Ergebnisse

Die Farben, die die Interaktionen kennzeichnen, bezeichnen den Schweregrad der jeweiligen Interaktionen, wobei schwarz die Hochrisikokombinationen bzw. Kontraindikationen, rot die schwerwiegenden klinischen Interaktionen und orange die potentiell schwerwiegenden klinischen Interaktionen darstellen.

Insgesamt wurden 1321 angezeigte Medikamenteninteraktionen gezählt; 715 mal trat der Warnhinweis einer unbedingt notwendigen Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz auf.

Selten (N=9) traten Hinweise auf eine Hochrisikointeraktion bzw. auf Kontraindikationen auf; diese Hinweise waren versehen mit der Warnung, dass entsprechende Kombinationen unbedingt zu vermeiden seien. Auf schwerwiegende kritische Interaktionen wurde 258 mal hingewiesen. Hier wird der Arzt daran erinnert, dass sich bei den bestehenden Interaktionen schwerwiegende Folgen ergeben könnten. Die mit Abstand größte Gruppe stellten die potentiell schwerwiegenden Interaktionen (N=1054) dar. Bei Hinweisen auf diese Interaktionen wird erklärt, dass sich Folgen bei beispielsweise wechselnden Dosierungen oder Wirkungsfluktuationen bei veränderter Reihenfolge der Einnahme ergeben könnten. Auch Hinweise auf additive pharmakologische Effekte fallen in diese Gruppe.

Erfasst wurde ebenfalls, wie oft der Warnhinweis einer unbedingt notwendigen Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz angezeigt wurde. Insgesamt war dies 715 mal der Fall.

### 4.3 Gruppenverteilung der angezeigten Kontraindikationen, aufgeteilt nach Schweregrad

Nach Auszählung aller aufgetretenen Medikamenteninteraktionen, aufgeteilt nach dem Schweregrad der Interaktion und der Häufigkeit des Auftretens des Warnhinweises für eine unbedingt notwendige Dosisanpassung bei einer bestehenden Niereninsuffizienz ergaben sich folgende Verteilungen (Abb.17):

In der Gruppe der Patienten mit 5 Medikamenten (N=135) wurden 3 Hochrisikointeraktionen, 15 klinisch schwerwiegende und 68 potentiell schwerwiegende klinische Interaktionen gezählt.

In der Gruppe der Patienten mit 6 Medikamenten (N=142) wurden 3 Hochrisikointeraktionen, 18 klinisch schwerwiegende und 115 potentiell schwerwiegende klinische Interaktionen gezählt.

In der Gruppe der Patienten mit 7 Medikamenten (N=113) wurden 28 klinisch schwerwiegende und 96 potentiell schwerwiegende klinische Interaktionen gezählt. Hochrisikokombinationen, bzw. Kontraindikationen traten nicht auf.

Abbildung 17 fasst diese Zahlen zusammen.

4. Ergebnisse

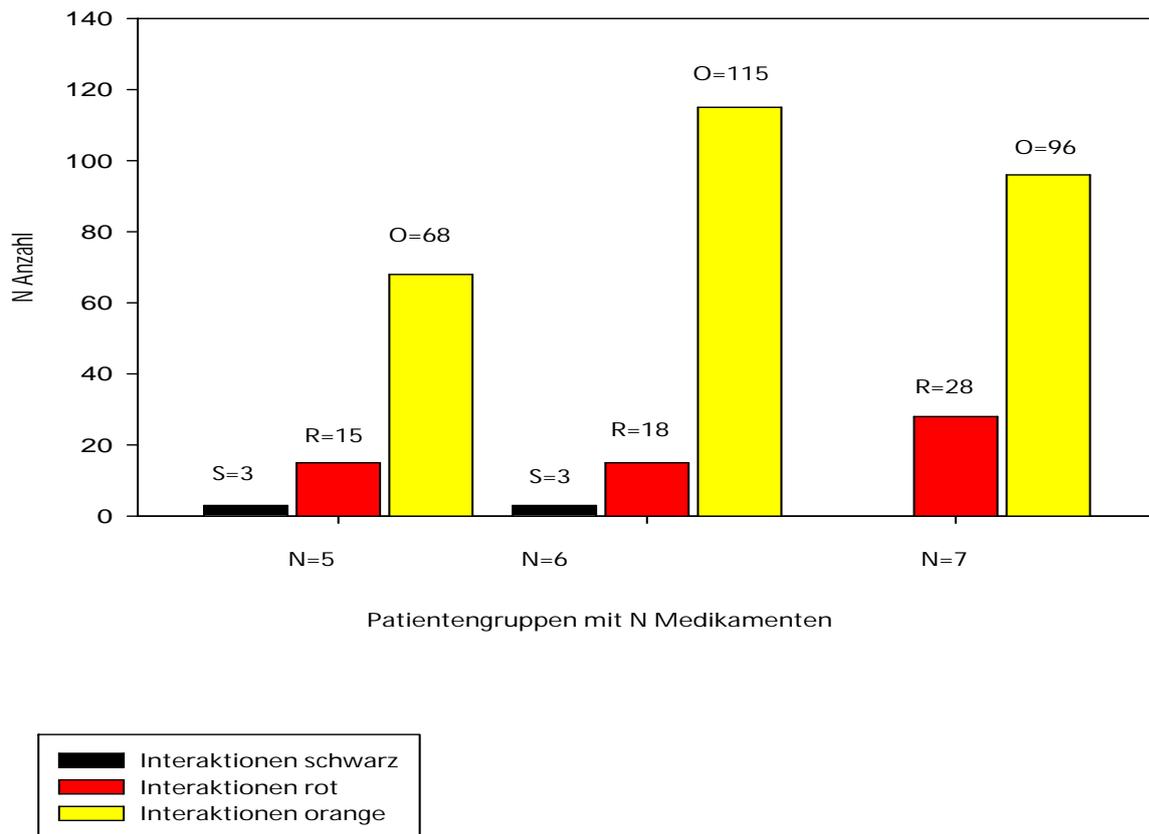


Abb.17 Anzahl der Interaktionen nach Schweregrad aufgeteilt (Gruppen 5-7)

#### 4. Ergebnisse

In der Gruppe der Patienten mit 8 Medikamenten (N=113) wurden 21 schwerwiegende klinische und 157 potentiell schwerwiegende Interaktionen gezählt, Kontraindikationen traten nicht auf.

In der Gruppe der Patienten mit 9 Medikamenten (N=88) wurden 37 schwerwiegende klinische und 140 potentiell schwerwiegende klinische Interaktionen gezählt, Kontraindikationen traten nicht auf.

In der Gruppe der Patienten mit 10 Medikamenten (N=71) wurde eine Hochrisikointeraktion, 32 schwerwiegende klinische und 143 potentiell schwerwiegende klinische Interaktionen gezählt.

Abbildung 18 fasst diese Zahlen zusammen.

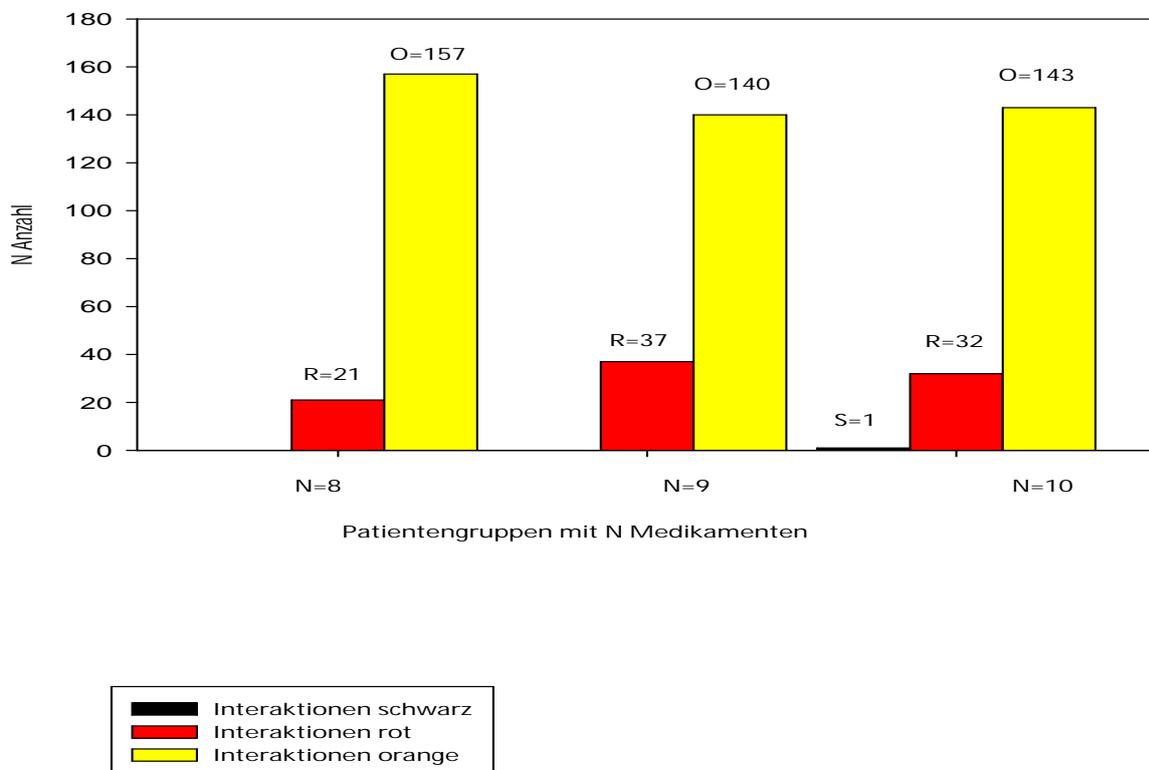


Abb.18 Anzahl der Medikamenteninteraktionen aufgeteilt nach Schweregrad (Gruppen 8-10)

#### 4. Ergebnisse

In der Gruppe der Patienten mit 11 Medikamenten (N=55) wurden 2 Hochrisikointeraktionen, 40 klinisch schwerwiegende und 89 potentiell schwerwiegende klinische Interaktionen gezählt.

In der Gruppe der Patienten mit 12 Medikamenten (N=32) wurden 25 klinisch schwerwiegende und 86 potentiell schwerwiegende klinische Interaktionen gezählt. Hochrisikointeraktionen traten nicht auf.

In der Gruppe der Patienten mit 13 Medikamenten (N=22) wurden 13 schwerwiegende und 57 potentiell schwerwiegende klinische Interaktionen gezählt. Hochrisikointeraktionen traten nicht auf.

In der Gruppe der Patienten mit mehr als 13 Medikamenten (N=42) wurden 30 klinisch schwerwiegende und 109 potentiell schwerwiegende klinische Interaktionen gezählt. Hochrisikointeraktionen traten nicht auf

Abbildung 19 fasst dies Zahlen zusammen.

4. Ergebnisse

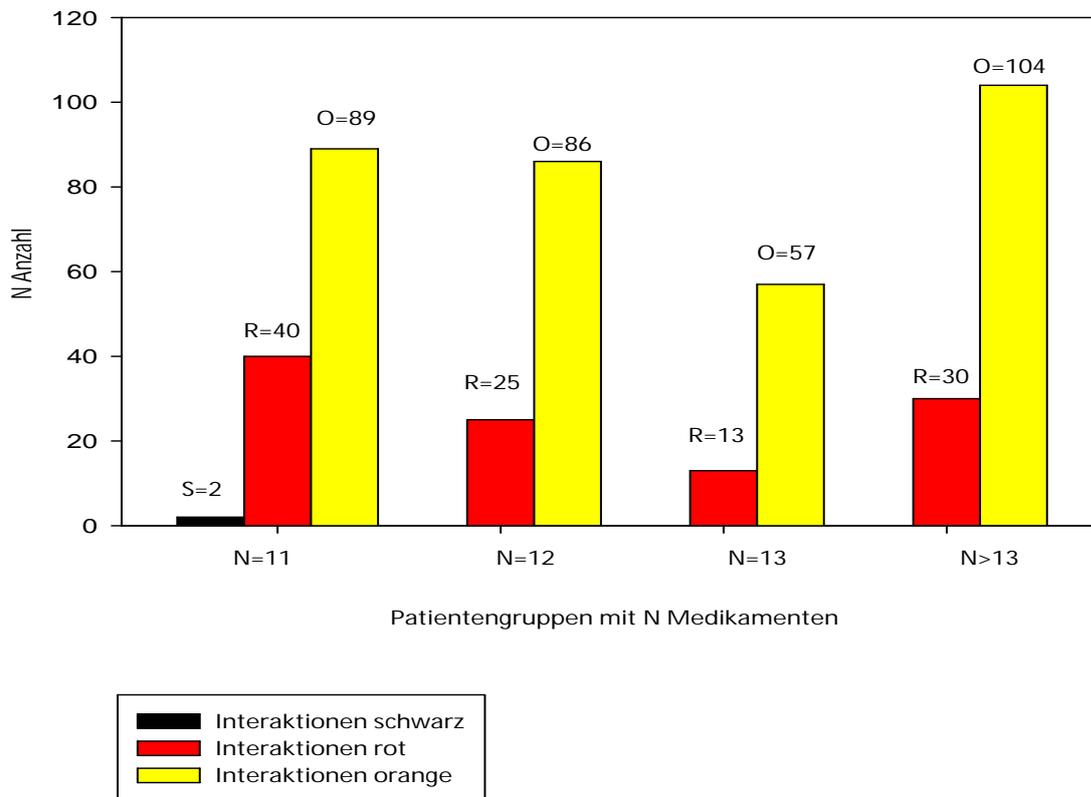


Abb. 19 Anzahl der Interaktionen aufgeteilt nach Schweregrad (Gruppen 11- N >13)

#### 4.4 Angezeigte Hochrisikokombinationen bzw. Kontraindikationen

Die Hochrisikokombinationen bzw. Kontraindikationen werden vom AiD-Programm schwarz dargestellt; der besseren Übersicht wegen wurden die beiden erfassten Medikamentenpaare mit S1, bzw. S2 gekennzeichnet. In den meisten Fällen gibt das Verordnungssystem eine Erklärung, weshalb die Kombination risikoreich, bzw. kontraindiziert ist:

So kennzeichnet die Paarung S1 die Interaktion von Clopidogrel und Omeprazol; sie ist insgesamt 8 mal aufgetreten. Das AiD-Programm gibt den Hinweis, dass durch die gleichzeitige Gabe von Omeprazol die Clopidogrelwirkung abgeschwächt wird und Clopidogrel umgekehrt die Hydroxylierung von Omeprazol und damit dessen Wirkung abschwächen kann. Die gleichzeitige Gabe sollte daher vermieden werden.

Die Paarung S2, einmal aufgetreten, bezeichnet die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Simvastatin. Das AiD-Programm gibt hier die Warnung, dass durch die gleichzeitige Gabe das Risiko für eine Rhabdomyolyse und/oder eine Myopathie steigt.

4. Ergebnisse

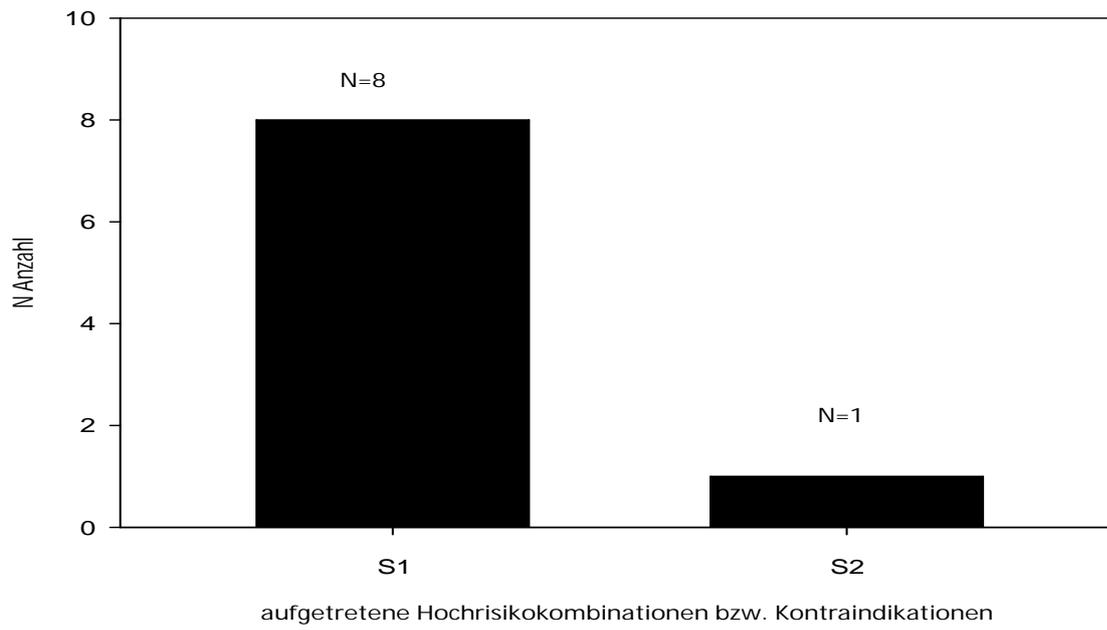


Abb.20 Aufgetretene Hochrisikokombinationen bzw. Kontraindikationen

4.5 Die am häufigsten angezeigten klinisch schwerwiegenden (rot) und potentiell klinisch schwerwiegenden Interaktionen (orange) sowie das Auftreten des Warnhinweises einer unbedingt notwendigen Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

#### 4.5.1 Die 10 häufigsten Medikamenteninteraktionen

Unter den 10 häufigsten gefundenen Medikamenteninteraktionen wurde eine kritische Medikamenteninteraktion (Pantoprazol-Clopidogrel) gefunden (rot in Abb. 21), 9 entfielen auf die Gruppe der potentiell schwerwiegenden Medikamenteninteraktionen. Die mit Abstand häufigste Interaktion war die gleichzeitige Verordnung von Acetylsalicylsäure und Ramipril (O1), es folgten Acetylsalicylsäure in Kombination mit Furosemid (O5), mit Insulin (O14) und mit Lisinopril (O26). Die restlichen 6 Paare traten im Vergleich zum Paar Acetylsalicylsäure/ Ramipril relativ seltener (< 30%) auf.

4. Ergebnisse

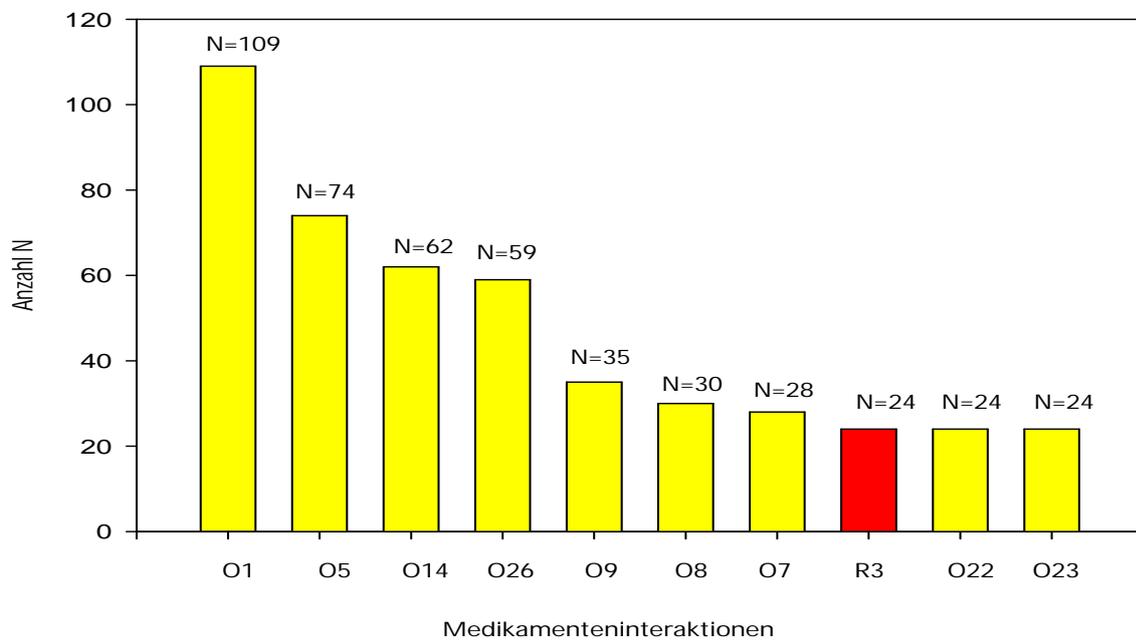


Abb.21 Die 10 häufigsten Medikamenteninteraktionen

#### 4. Ergebnisse

Der Buchstabe beschreibt den Schweregrad der Interaktion (O = orange, potentiell schwerwiegende klinische Interaktionen; R = rot, schwerwiegende klinische Interaktionen), die Zahl das jeweilige Medikamentenpaar; die Nummerierung erfolgte nach der Reihenfolge der aufgetretenen Interaktionen.

O1: Acetylsalicylsäure-Ramipril: Abschwächung des blutdrucksenkenden Effekts von Ramipril; mögliche Verschlechterung der Nierenfunktion;

O5: Acetylsalicylsäure-Furosemid: Acetylsalicylsäure kann die Wirkung von Furosemid abschwächen; bei Hypovolämie oder Dehydratation kann gleichzeitige Gabe ein akutes Nierenversagen auslösen;

O14: Insuline-Acetylsalicylsäure: Keine Beschreibung der Interaktion von AiD-Klinik; der blutdrucksenkende Effekt von Insulin kann durch Acetylsalicylsäure verstärkt werden (Griese et al. 2006);

O26: Acetylsalicylsäure-Lisinopril: Keine Beschreibung der Interaktion von AiD-Klinik; Aspirin kann den vasodilatierenden/hypotensiven Effekt von ACE-Hemmern abschwächen (Hall et al. 1992);

O9: Ramipril-Torasemid: Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung;

O8: Amlodipin-Metoprolol: Blutdrucksenkende Wirkungen addieren sich;

O7: Ramipril-Hydrochlorothiazid: Nur bei An- und Absetzen relevanter möglicher additiver blutdrucksenkender Effekt;

O22: Levodopa-Pyridoxin: Pyridoxin erhöht den Dopa- Decarboxylase Metabolismus und kann damit den L-Dopa-Effekt abschwächen;

O23: Calciumlactongluconat-LevothyroxinNa: Resorption von Levothyroxin kann vermindert werden;

R3: Pantoprazol-Clopidogrel: Clopidogreleffekt könnte abgeschwächt werden; vgl. die Hochrisikointeraktion von Omeprazol mit Clopidogrel (S1).

#### 4.5.2 Die 10 häufigsten klinisch schwerwiegenden Interaktionen

Die beiden häufigsten aufgetretenen kritischen Interaktionen betrafen die gleichzeitige Verordnung von Pantoprazol und Clopidogrel (24 mal), sowie Ramipril und Kaliumcitrat (22 mal). Das Auftreten der Paarungen R19, R22, R24 und R26 betrug im Vergleich zu Pantoprazol-Clopidogrel 30% (R19) und weniger. Aus dem Bereich der Medikamente, die unmittelbar für die Neurologie relevant sind, wurde kein Medikament notiert. Allerdings läßt sich Clopidogrel aufgrund seiner Bedeutung für die Primär- und Sekundärprophylaxe eines ischämischen Ereignisses dem Fachbereich Neurologie zuordnen. Den mit Abstand größten Anteil stellte die Gruppe der ACE-Hemmer (Ramipril, Lisinopril, Enalapril) die in 7 von 10 angezeigten kritischen Interaktionen jeweils einen Partner darstellten. Die Diuretika waren in 3 von 10 Interaktionen jeweils ein Partner, ebenso Allopurinol. Digitoxin war 2 mal vertreten.

#### 4. Ergebnisse

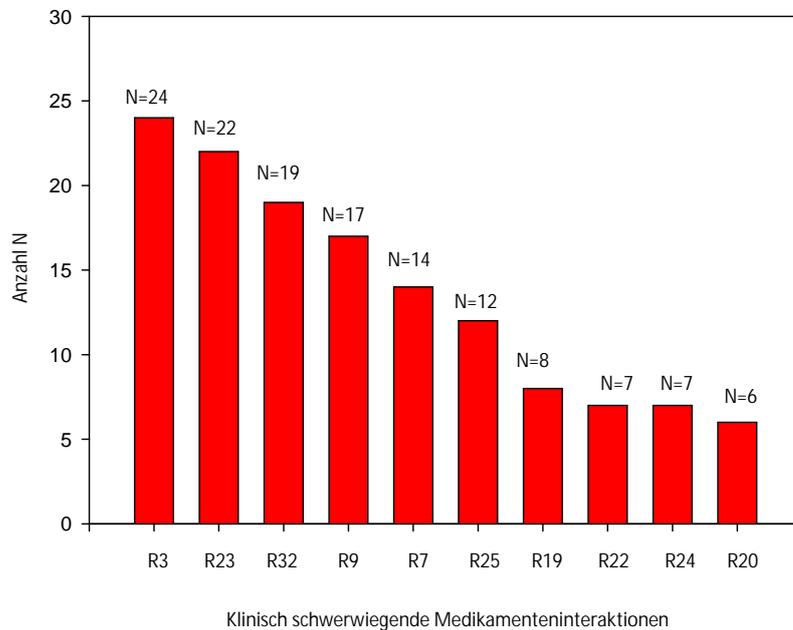


Abb.22 Auftreten der 10 häufigsten klinisch schwerwiegenden Medikamenteninteraktionen

Der Buchstabe „R“ beschreibt den Schweregrad der Interaktion, vom Verordnungsprogramm rot dargestellt und die Nummer die Reihenfolge, nach der die Interaktionen zum ersten Mal notiert wurden. So bezeichnet z.B. R3 die dritte schwerwiegende klinische Interaktion, die notiert wurde.

R3: Pantoprazol-Clopidogrel: Clopidogreleffekt könnte abgeschwächt werden;

R23: Ramipril-Kaliumcitrat: Lebensbedrohliche Hyperkaliämien;

R32: Torasemid-Lisinopril: Übermäßiger Blutdruckabfall;

R9: Allopurinol-Ramipril: Hämatologische Reaktionen wahrscheinlich;

R7: Allopurinol-Lisinopril: Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen;

R25: Furosemid- Digitoxin: Zunahme des Risikos schwerer Herzrhythmusstörungen;

R19: Spironolacton-Ramipril: Erhöhtes Risiko lebensbedrohlicher Hyperkaliämien;

R22: Triamteren-Lisinopril: Erhöhtes Risiko lebensbedrohlicher Hyperkaliämien;

R24: Digitoxin-Torasemid: Zunahme des Risikos schwerer Herzrhythmusstörungen;

R20:Allopurinol-Enalapril: Anaphylaxie, erhöhtes Risiko hämatologischer Reaktionen;

#### 4.5.3 Die 10 häufigsten potentiell schwerwiegenden Medikamenteninteraktionen

Neun der häufigsten potentiell schwerwiegenden Interaktionen sind auch unter den insgesamt 10 häufigsten gefundenen Interaktionen; lediglich auf dem letzten Rang ist in Abb.23 Amlodipin mit Bisoprolol (O10) durch Pantoprazol mit Clopidogrel (R3) ersetzt. Es zeigt sich, dass von den angezeigten Interaktionen Acetylsalicylsäure (in der Dosierung als Thrombozytenaggregationshemmer), Ramipril und Lisinopril (für die Gruppe der ACE-Hemmer), sowie Furosemid und Torasemid (für die Diuretika) den größten Anteil bildeten. Mehrfach notiert wurden auch Betablocker (Metoprolol, Bisoprolol) und der Calciumantagonist Amlodipin. Medikamente aus dem Bereich der Thrombozytenaggregationshemmer sowie Antihypertensiva werden zur Primär-/Sekundärprophylaxe ischämischer Ereignisse verwendet. Mit Levodopa in Kombination mit Pyridoxin wurde nur ein Medikament gefunden, das unmittelbar relevant für das Fachgebiet Neurologie ist.

#### 4. Ergebnisse

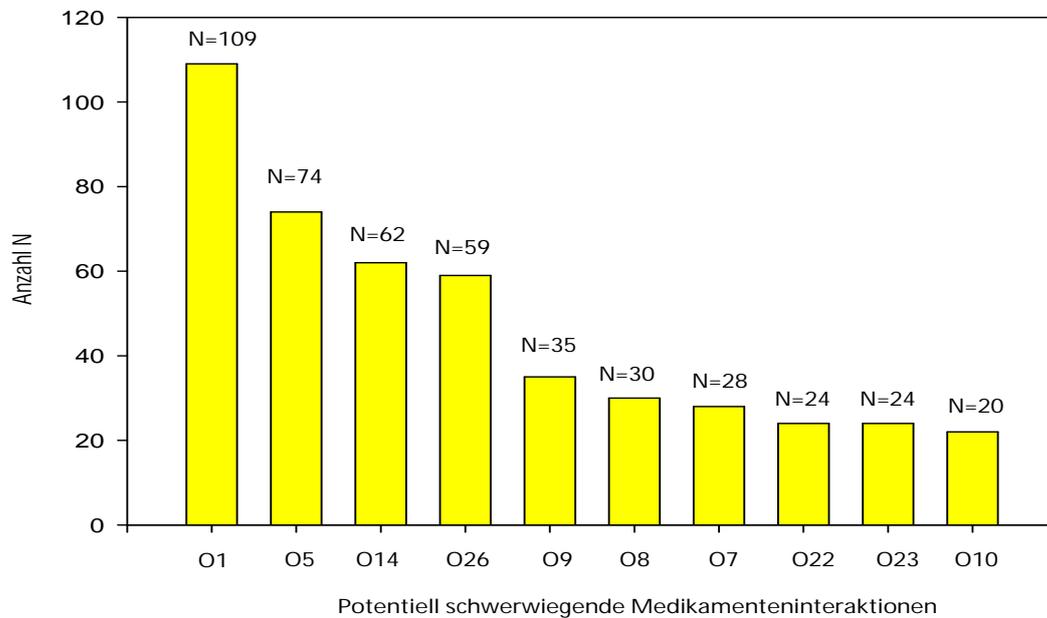


Abb.23 Auftreten der 10 häufigsten potentiell schwerwiegenden Medikamenteninteraktionen

In Abb.23 beschreibt der Buchstabe den Schweregrad der Interaktion, vom Verordnungsprogramm orange (hier in gelb) dargestellt, die Nummer die Reihenfolge, nach der die Interaktionen zum ersten Mal notiert wurden. So bezeichnet „O1“ die gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure und Ramipril, die als erste potentiell schwerwiegende klinische Interaktion notiert wurde.

#### 4. Ergebnisse

O1: Acetylsalicylsäure-Ramipril: Abschwächung des blutdrucksenkenden Effekts von Ramipril; mögliche Verschlechterung der Nierenfunktion;

O5: Acetylsalicylsäure-Furosemid: Acetylsalicylsäure kann die Wirkung von Furosemid abschwächen; bei Hypovolämie oder Dehydratation kann gleichzeitige Gabe akutes Nierenversagen auslösen;

O14: Insuline-Acetylsalicylsäure: Keine Angabe;

O26: Acetylsalicylsäure-Lisinopril: Keine Angabe;

O9: Ramipril-Torasemid: Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung;

O8: Amlodipin-Metoprolol: Blutdrucksenkende Wirkungen addieren sich;

O7: Ramipril-Hydrochlorothiazid: Nur bei An- und Absetzen relevant;

O22: Levodopa-Pyridoxin: Pyridoxin erhöht den Dopa- Decarboxylase Metabolismus und kann damit den L-Dopa-Effekt abschwächen;

O23: Calciumlactongluconat-LevothyroxinNa: Resorption von Levothyroxin kann vermindert werden;

O10: Amlodipin-Bisoprolol: Addition des blutdrucksenkenden Effekts.

#### 4.6 Auftreten des Warnhinweises einer unbedingt notwendigen Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

Bei der Validierung eines Medikamentensatzes, in dieser Arbeit die Entlassungsmedikation, gibt das Verordnungsprogramm in einer gesonderten Rubrik gegebenenfalls einen Warnhinweis, dass bei einer bestehenden Niereninsuffizienz unbedingt eine Dosisanpassung vorgenommen werden muss (Abb.24 A und B).

Insgesamt wurden 715 solcher Warnhinweise gezählt, ihre Verteilung auf die einzelnen Gruppen stellt sich wie folgt dar:

- auf die Gruppe der Patienten mit N=5 Medikamenten entfielen 78 Warnhinweise;
- auf die Gruppe der Patienten mit N=6 Medikamenten entfielen 95 Warnhinweise;
- auf die Gruppe der Patienten mit N=7 Medikamenten entfielen 93 Warnhinweise;
- auf die Gruppe der Patienten mit N=8 Medikamenten entfielen 96 Warnhinweise;
- auf die Gruppe der Patienten mit N=9 Medikamenten entfielen 77 Warnhinweise;
- 
- 
- 
-

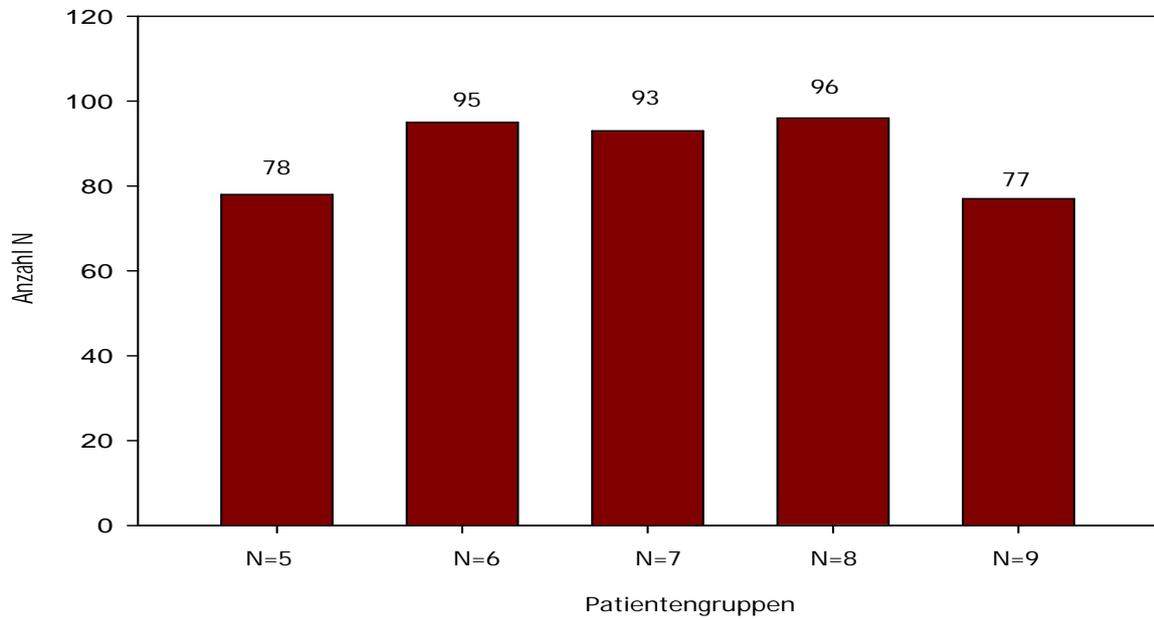
#### 4. Ergebnisse

- auf die Gruppe der Patienten mit N=10 Medikamenten entfielen 92 Warnhinweise;
- auf die Gruppe der Patienten mit N=11 Medikamenten entfielen 62 Warnhinweise;
- auf die Gruppe der Patienten mit N=12 Medikamenten entfielen 41 Warnhinweise;
- auf die Gruppe der Patienten mit N=13 Medikamenten entfielen 29 Warnhinweise;
- auf die Gruppe der Patienten mit N>13 Medikamenten entfielen 52 Warnhinweise.

Die Abbildungen 24 A und B fassen diese Zahlen zusammen

4. Ergebnisse

A



B

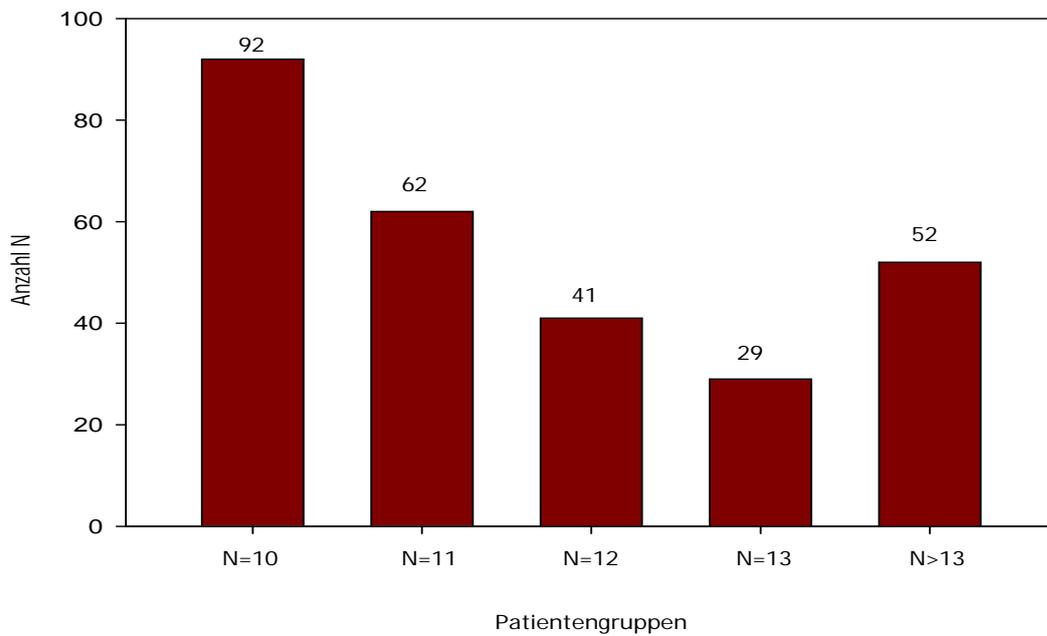


Abb.24 Auftreten des Warnhinweises einer unbedingt notwendigen Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz der Patientengruppen, die mehr als 5 bis 9 Medikamente (A), bzw. mehr als 10 Medikamente (B) gleichzeitig erhielten

#### 4.7 Tatsächlich notwendige Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

In der Auswertung erschien insgesamt 715 mal der Hinweis auf eine unbedingt notwendige Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz. Die Anzahl der tatsächlich notwendigen Dosisanpassungen anhand der Kreatininwerte, die während des stationären Aufenthaltes bestimmt wurden, ist aber deutlich niedriger (Abb.25). Erfasst wurden alle Patienten, deren Kreatininwert über 2,0 mg/dl lag (N gesamt=60). Die letzte Gruppe wurde zusammengefasst für alle Kreatininwerte > 4,5 mg/dl, wobei der höchste Wert bei 8,93 mg/dl lag. D.h. bei insgesamt 813 Patienten wurde 715 mal eine notwendige Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz angezeigt, tatsächlich wäre eine Anpassung aber nur bei 60 Patienten deren Kreatininwert >2,0 mg/dl betrug, erforderlich gewesen. Die vorliegende Einteilung in Gruppen erfolgte zur groben Differenzierung des Schweregrades der bestehenden Niereninsuffizienz. In den frühen Stadien einer Niereninsuffizienz ist das Serum-Kreatinin ein ungenauer Marker, eine beginnende Niereninsuffizienz wird möglicherweise nicht erkannt. Daher sollte im Alter besser die Kreatinin Clearance oder als Ersatz die glomeruläre Filtrationsrate z.B. durch die MDRD Formel, die die Muskelmasse aufgrund ethnischer Herkunft berücksichtigt, bestimmt werden. Aus der Routine-Labordiagnostik in der neurologischen Abteilung war lediglich der Serum-Kreatininwert zu entnehmen.

#### 4. Ergebnisse

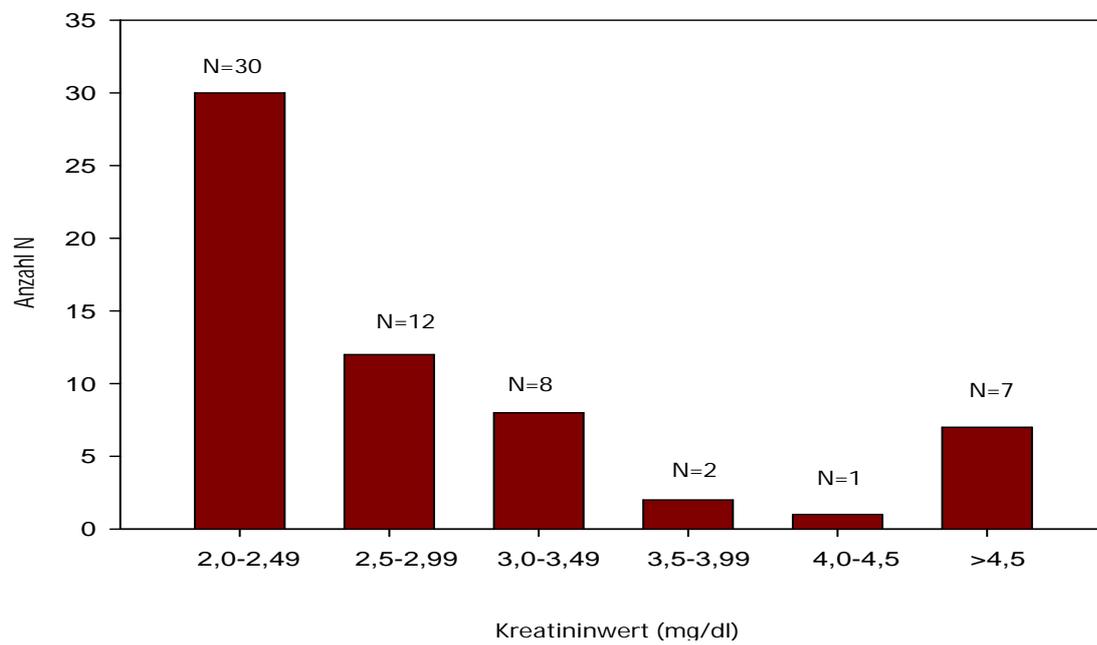


Abb.25 Tatsächlich notwendige Dosisanpassung bei niereninsuffizienten Patienten

## 5.Diskussion

### 5.1. Bewertung der aufgetretenen Arzneimittelinteraktionen

Die Reihenfolge der Bewertungen richtet sich nach dem klinischen Schweregrad der angezeigten Interaktion. Wurden Medikamenteninteraktionen angezeigt, die den gleichen Wirkstoffgruppen angehörten, jedoch einen niedrigeren klinischen Schweregrad hatten, wie z.B. die kontraindizierte gleichzeitige Gabe von Clopidogrel mit Omeprazol sowie die klinisch schwerwiegende Interaktion von Clopidogrel und Pantoprazol, werden diese Interaktionen im folgenden gemeinsam diskutiert.

#### 5.1.1 Bewertung der angezeigten Hochrisiko bzw. Kontraindikationen.

Bewertung der Interaktionen von Clopidogrel mit Omeprazol (S1) und von Clopidogrel mit Pantoprazol (R3)

Insgesamt wurde die Hochrisikointeraktion Clopidogrel mit Omeprazol 8 mal angezeigt, die gleichzeitige Gabe von Clopidogrel und Pantoprazol war die am häufigsten angezeigte klinisch schwerwiegende Interaktion (24 mal). In der Literatur wurde in der Vergangenheit die Problematik der gleichzeitigen Gabe von Clopidogrel mit einem Protonenpumpenhemmer unterschiedlich diskutiert.

Anhand zweier retrospektiver Kohortenstudien (Ho et al., 2009, Juurlink et al., 2009) ergab sich der Verdacht, dass die kardioprotektive Wirkung von Clopidogrel durch gleichzeitige Gabe eines Protonenpumpeninhibitors abgeschwächt wird. Dies erhöht das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkte oder stationärer Wiederaufnahmen im Rahmen eines erneut aufgetretenen Koronarsyndroms. Die Studien zeigen jedoch, dass nicht alle Protonenpumpenhemmer denselben Effekt ausüben, vielmehr spielt die jeweilige Affinität zum Cytochrom P450-Isoenzym (CYP) 2C19 und der individuelle Stoffwechsel ihrer Elimination eine bedeutende Rolle.

Diese Ergebnisse wurden in den nordamerikanischen Registern durch Ex-vivo-Untersuchungen der Thrombozyteninhibition unter der Behandlung mit Clopidogrel bestätigt (Collet et al., 2009, Siller-Matula et al., 2009, Sibbing et al., 2009, Gilard et al., 2008, Small et al., 2008). Einige Arbeitsgruppen zeigten, dass die Reaktivität von Thrombozyten bei gleichzeitiger Behandlung mit Omeprazol erhöht war (Siller-Matula et al., 2009, Sibbing et al., 2009, Gilard et al., 2008). Dagegen zeigte sich keine Beeinflussung der Thrombozytenaggregationshemmung bei gleichzeitiger Gabe von Esomeprazol (Siller-Matula et al., 2009, Sibbing et al., 2009), Pantoprazol (Siller-Matula et al., 2009, Sibbing et al., 2009) und nur ein geringer Effekt bei gleichzeitiger Gabe von Lansoprazol (Gilard et al., 2008).

In einer kanadischen Studie (Juurlink et al., 2009) konnte kein erhöhtes Risiko für die Patienten, die gleichzeitig mit Clopidogrel und Pantoprazol behandelt wurden, festgestellt werden; die gleichzeitige Gabe von Clopidogrel mit anderen Protonenpumpenhemmern wie Omeprazol, Lansoprazol und Rabeprazol war dagegen mit einem 27%tigen Anstieg des Risikos für ein kardiovaskuläres Ereignis in einem 90tägigen Beobachtungszeitraum assoziiert.

Eine amerikanische Studie (Ho et al., 2009) analysierte die Daten von 8205 Patienten mit der Diagnose „akutes Koronarsyndrom“ und der Verordnung von Clopidogrel bei Entlassung. 64% der Patienten erhielten zusätzlich einen Protonenpumpenhemmer, 36% dagegen keinen Protonenpumpenhemmer. Primärer Endzeitpunkt der Studie war entweder Rehospitalisierung mit akutem Koronarsyndrom oder Tod. Die gleichzeitige Einnahme von Clopidogrel mit einem Protonenpumpenhemmer ergab ein signifikant erhöhtes Risiko für eines der beiden Ereignisse. Bei circa 60% der Patienten wurde als Protonenpumpenhemmer Omeprazol eingesetzt, seltener wurden Rabeprazol (2,9%), Lansoprazol (0,4%) oder Pantoprazol (0,2%) alleine verordnet. 36,7% erhielten unterschiedliche Protonenpumpeninhibitoren während des Beobachtungszeitraumes. Es ergab sich sowohl für Omeprazol, als auch für Rabeprazol ein erhöhtes Risiko für eines der beiden Ereignisse; allerdings wurden nur 2,9% (N=151) der Patienten mit Rabeprazol behandelt. Eine Analyse von Lansoprazol und Pantoprazol wurde aufgrund zu kleiner Fallzahlen nicht durchgeführt. Zusammenfassend legen diese Ergebnisse nahe, dass für die gleichzeitige Einnahme von Clopidogrel mit Omeprazol oder Rabeprazol ein signifikant erhöhtes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis darstellt.

In einer retrospektiven Analyse der doppelblind durchgeführten CREDO-Studie (Dunn et al., 2008), sowie in einer Untersuchung eines Registers genetischer Determinanten zur Wirksamkeit von Clopidogrel (Simon et al., 2009) zeigten sich vergleichbare Ergebnisse. Die Patienten wurden nach einer perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie entweder mit Acetylsalicylsäure als Monotherapie oder mit Acetylsalicylsäure in Kombination mit Clopidogrel für 12 Monate behandelt.

Sowohl bei den Patienten mit Mono- als auch bei den Patienten mit einer Kombinationstherapie trat bei gleichzeitiger Einnahme mit einem Protonenpumpenhemmer der kombinierte Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall im Beobachtungszeitraum von einem Jahr häufiger auf. Es stellt sich die Frage, ob nicht allein schon die zusätzliche Gabe von Protonenpumpenhemmern bei Patienten mit bestehender Plättcheninhibition mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht.

Auch die Ergebnisse der COGENT-Studie („Clopidogrel and Optimization of Gastrointestinal Events“, Bhatt et al., 2010) ergeben keine endgültige Klärung, inwieweit die gleichzeitige Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern und Protonenpumpenhemmern problematisch ist. Unter der alleinigen Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern traten nach 180 Tagen in 5,7 % der Fälle kardiovaskuläre Ereignisse auf. Bei zusätzlicher Gabe von Omeprazol kam es lediglich in 4,9% der Fälle zu einem solchen Ereignis. Der Unterschied war nicht signifikant. Der Nutzen bestand lediglich in einer Senkung der gastrointestinalen Ereignisse von 2,9% auf 1,1%.

Anhand der widersprüchlichen Studienergebnisse (Simon et al., 2009, Trenk et al., 2008, Mega et al., 2009, Collet et al., 2009) lässt sich keine klare Empfehlung bezüglich der Kombination von Clopidogrel mit einem Protonenpumpenhemmer geben. Aufgrund des Warnhinweises des Verordnungssystems bezüglich der Kombination von Clopidogrel und Omeprazol sollte die gleichzeitige Gabe dieser beiden Medikamente vermieden werden und eher die Gabe eines gleichwertigen Protonenpumpenhemmers favorisiert werden. Dabei gilt es zu beachten, dass für andere Protonenpumpenhemmer wie z.B. Lansoprazol und Rabeprazol bisher nur Studien mit sehr kleinen Fallzahlen vorliegen.

Eine gesicherte Überlegenheit gegenüber der gleichzeitigen Gabe von Clopidogrel mit Omeprazol oder Pantoprazol liegt momentan noch nicht vor. Alternativ kommen anstelle der Protonenpumpenhemmer insbesondere Histamin 2-Antagonisten wie Ranitidin in Betracht. Bisher gibt es keine Hinweise, die belegen, dass Histamin 2-Antagonisten die Wirkung von Clopidogrel negativ beeinflussen.

Gegen eine Kombination von Clopidogrel mit einem Histamin 2-Rezeptorantagonisten spricht eine Unterlegenheit der Histamin 2-Antagonisten bei der Ulkusprophylaxe unter nichtsteroidalen Antirheumatika gegenüber den Protonenpumpenhemmern (Fischbach et al., 2010), die eine Unterlegenheit auch für die gleichzeitige Gabe zweier Thrombozytenaggregationshemmer mit einem Histamin 2-Rezeptorantagonisten erwarten lassen.

Gegenwärtig erscheint entsprechend der o.g. Studien und Überlegungen der Einsatz von Pantoprazol und Rabeprazol am wenigsten bedenklich. Eine weitere Überlegung von Fischbach et al. (2010) bezüglich der Therapie ist die zeitlich versetzte Einnahme, z.B. des Protonenpumpenhemmers vor dem Frühstück und Clopidogrel am späten Abend. Allerdings kann neueren Daten zufolge (Kenngott et al., 2010, Furuta et al., 2010) nicht ausgeschlossen werden, dass eine Beeinträchtigung des Clopidogrelmetabolismus durch Protonenpumpenhemmern auch bei zeitlich versetzter Einnahme auftritt.

## Gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Simvastatin (S2)

Die in unserem Kollektiv aufgetretene zweithäufigste Hochrisikokombination bzw. Kontraindikation ist die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Simvastatin. Da nur ein Patient betroffen war ist im Gesamtkollektiv die klinische Bedeutung niedrig zu bewerten. Für den einzelnen Patienten kann die Interaktion aber von Bedeutung sein.

Clarithromycin, ein Makrolidantibiotikum, findet im klinischen Bereich ein breites Anwendungsspektrum, da es sowohl grampositive Bakterien, als auch andere Bakterien, insbesondere *Helicobacter pylori* abdeckt. Laut Arzneiverordnungsreport 2011 ist Clarithromycin nach  $\beta$ -Lactamantibiotika und Tetracyclinen das dritthäufigste verordnete Antibiotikum im niedergelassenen Bereich (Gerdemann et al., 2008).

Simvastatin, ein HMG-CoA-Reduktasehemmer wird als essentieller Bestandteil der Primär- und Sekundärprävention bei kardiovaskulären Erkrankungen häufig verordnet. Bei den Statinen sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen häufiger zu beobachten.

So treten bei bis zu 5% der Patienten Myalgien und Myopathien, also Schädigungen der Muskelzellen auf (Seehusen et al., 2006). Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin werden hauptsächlich über Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 (CYP3A4) metabolisiert (Ritter et al., 2003). Bei Simvastatin und Lovastatin und gleichzeitiger Einnahme eines CYP3A4 Inhibitors kommt es eher zu erhöhten Plasmakonzentrationen als bei Atorvastatin (Bottorf et al., 2006).

Das Ausmaß der CYP3A4- Inhibition ist bei den gängigen Makrolidantibiotika unterschiedlich:

Nach heutigem Kenntnisstand (Molden et al., 2007) hemmt Clarithromycin CYP3A4 annähernd so stark wie Erythromycin, wohingegen z.B. die Hemmwirkung von Roxithromycin geringer ist (von Rosensteil et al., 1995) und Azithromycin den Enzymkomplex nicht beeinflusst (Yeates et al., 1997). Auch mit den Makroliden verwandte Antibiotika, wie z.B. Telithromycin können entsprechend der Interaktionsmonographie der ABDATA-Datenbank 2008 den CYP3A4-Komplex hemmen.

Bei den genannten Makrolidantibiotika kam es in Kombination mit Lovastatin, Simvastatin und Atorvastatin zu erhöhten Plasmakonzentrationen der Statine bzw. ihrer Metaboliten. Gleiches wurde bei einer Standardtherapie Statin plus Erythromycin oder Clarithromycin beobachtet. Auch bei der Kombination von Roxithromycin mit Lovastatin traten bei einer Studie (Stockley's Drug Interactions 2008) eine erhöhte Plasmakonzentration von Lovastatinmetaboliten auf.

Als Konsequenz ergibt sich, die Kombination von Erythromycin oder Clarithromycin mit Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin möglichst zu vermeiden. Es sollte stattdessen ein nicht interagierendes Antibiotikum, z.B. bei Bronchitiden ein Oralcephalosporin (Gerdemann et al. 2008) in Betracht gezogen werden, oder der Wechsel auf Azithromycin, (Amsden et al., 2002, Molden et al., 2007). Roxithromycin sollte in Kombination mit einem Statin nach Studienlage ebenfalls vermieden werden.

Als weitere Alternative kann eine für die Dauer der Antibiotikagabe beschränkte Pausierung der Statintherapie (Gerdemann et al. 2008, Horn et al., 2006, Molden et al. 2007) in Betracht gezogen werden.

Studien (Cubeddu et al. 2006) zeigen, dass bei kurzfristiger Pausierung der Statintherapie für die Dauer der Gabe eines Makrolidantibiotikums bei Patienten in stabilem kardialen Zustand das Risiko für ein akutes Koronarsyndrom nicht signifikant erhöht ist. Allerdings wird das Risiko für ein Ereignis bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom durch Unterbrechung der Statintherapie erhöht.

Da es im ambulanten Bereich nicht möglich ist, permanent engmaschige Kontrollen der entsprechenden Laborparameter durchzuführen, sollte eine Kombination der genannten Statine mit Makrolidantibiotika, wenn überhaupt, nur im stationären Bereich angewendet werden. Sollte es sich nicht vermeiden lassen, einem Patienten eine solche Kombination über den stationären Bereich hinaus, beispielsweise aufgrund multipler Unverträglichkeiten zu verordnen, scheint eine Benachrichtigung des nachsorgenden Arztes sinnvoll.

Auch sollte der Patient über die Frühsymptome einer Myopathie/ Myalgie, wie Muskelschmerzen, Schwächegefühl der Muskulatur oder Dunkelfärbung des Urins, aufgeklärt werden. Er sollte unterrichtet werden, bei Auftreten der genannten Symptome schnellstmöglich den behandelnden Arzt aufzusuchen.

### 5.1.2. Bewertung der 10 häufigsten schwerwiegenden Medikamenteninteraktionen

#### Gleichzeitige Gabe von Ramipril und Kalium (R23)

Die zweithäufigste kritische Interaktion wurde bei der gleichzeitigen Gabe von Ramipril mit Kalium angezeigt. Ramipril gehört wie Lisinopril und Enalapril zur Gruppe Hemmer des Angiotensin Converting Enzyms.

Ramipril wird in der Leber durch Esterasen zu Ramiprilat umgewandelt, einem Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyms. Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ist eine Peptidyldipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu der vasokonstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II bewirkt. Eine Hemmung von ACE führt zu einer verminderten Bildung des vasokonstriktorisch wirksamen Angiotensin II in Gewebe und Plasma, wodurch es zur Abnahme der Aldosteron-Sekretion und somit zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration kommen kann. Aus dem Fortfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninsekretion resultiert eine Erhöhung der Plasmareninaktivität. Da ACE auch Bradykinin, ein vasodepressorisches Peptid, abbaut, resultiert aus der Hemmung von ACE eine erhöhte Aktivität zirkulierender und lokaler Kallikrein-Kinin-Systeme (und somit eine Aktivierung des Prostaglandin-Systems). Es wird diskutiert, dass dieser Mechanismus an der blutdrucksenkenden und metabolischen Wirksamkeit der ACE-Hemmer beteiligt und für bestimmte Nebenwirkungen mitverantwortlich ist (Lüllmann et al. 2010)

Sollte es also im Zuge einer etablierten ACE-Hemmertherapie zu einem Anstieg der Serumkaliumwerte kommen, könnte eine gleichzeitige Zufuhr mit Kalium, z.B. im Zuge einer Infusionstherapie zu einer Hyperkaliämie und damit zu teils lebensbedrohlichen Nebenwirkungen wie Muskelschwäche, Lähmungserscheinungen, Herzrhythmusstörungen sowie konsekutiv zum Herzstillstand führen. Es empfiehlt sich hier, die Konzentrationen der Serumelektrolyte engmaschig zu kontrollieren sowie die Patienten auf das Wahrnehmen von Frühsymptomen, wie z.B. Kribbelparästhesien oder Schwächegefühle in der Muskulatur, zu sensibilisieren.

Generell sollte von einer direkten Kaliumzufuhr unter einer Therapie mit ACE-Hemmern abgesehen werden, sofern diese nicht zwingend notwendig ist. Wenn die Kombination trotzdem gegeben wird, so sollte der nachbehandelnde Arzt ausdrücklich darauf hingewiesen werden, um gegebenenfalls schnell reagieren zu können.

Gleichzeitige Gabe von Lisinopril und Torasemid (R32), sowie Torasemid und Ramipril (O26)

Torasemid gehört zur Wirkstoffgruppe der Diuretika und verstärkt die Wirkung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel, insbesondere die von ACE-Hemmern. Wenn ACE-Hemmer zusätzlich oder unmittelbar im Anschluss an eine Behandlung mit Torasemid gegeben werden, kann es zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen. Diese Gefahr kann durch Reduktion der Anfangsdosis des ACE-Hemmers und/oder vorübergehendes Verringern oder Absetzen der Torasemid-Dosis 2 oder 3 Tage vor der Behandlung mit ACE-Hemmern auf ein Minimum reduziert werden (Fachinformation Torasemid).

Bezüglich der gleichzeitigen Gabe von Torasemid und Ramipril bleibt für den Anwender aufgrund eines fehlenden Querverweises unklar, warum einmal eine Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Schleifendiuretikum als klinisch schwerwiegend und einmal als potentiell schwerwiegend eingestuft wird.

Es wäre denkbar, dass die Studienlage für eine Empfehlung nicht ausreichend ist und deshalb der Warnhinweis wegen einer zu erwartenden ähnlichen Interaktion gegeben wurde. Ebenfalls ist denkbar, dass bisherige Studien kein signifikantes Auftreten dieser Interaktion feststellen konnten, es aber trotzdem zur Sicherheit erwähnt wird. In einer neurologischen Klinik werden viele Patienten behandelt, bei denen aufgrund einer kardialen Vorgeschichte schon eine Therapie, z.B. in den oben genannten Kombinationen besteht. Ebenso ist es oft notwendig, zusätzlich zu dem neurologischen Behandlungsregime eine antihypertensive Therapie z.B. zur Sekundärprävention eines cerebralen ischämischen Ereignisses zu etablieren. Hier sollten im Verlauf des stationären Aufenthaltes engmaschige Blutdruckkontrollen erfolgen, um einem eventuell auftretenden zu starken Blutdruckabfall entgegenzuwirken und gegebenenfalls alternative Therapieoptionen wahrzunehmen.

Gleichzeitige Gabe von Allopurinol und Ramipril (R9), von Allopurinol und Lisinopril (R7), sowie Allopurinol und Enalapril (R20)

Es besteht die Möglichkeit, dass bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol, einem Urikostatikum, mit einem ACE Hemmer immunologische Reaktionen auftreten (Gerdemann et al. 2008).

Allopurinol wird zur dauerhaften Senkung der Harnsäurespiegel eingesetzt, die ACE-Hemmer sind fester Bestandteil der Konzepte zur Behandlung der Hypertonie und der Herzinsuffizienz (Linz et al., 2003).

ACE-Hemmer sind Mittel der ersten Wahl der antihypertensiven Therapie (Schwabe et al. 2007). Insbesondere werden sie bei Patienten mit Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit, Schlaganfall und Nephropathie empfohlen. Das Auftreten von immunologischen Reaktionen bei gleichzeitiger Einnahme von Allopurinol (Interaktionsmonographie der ABDATA-Datenbank 2008) ist nur durch wenige Fallbeispiele belegt.

Der Mechanismus dieser Interaktion ist nicht bekannt. Möglicherweise kommt es zu einer additiven Wirkung auf immunologische Parameter bei Kombination der beiden Medikamente, da jeder Wirkstoff für sich genommen das Potential zum Auslösen immunologischer Reaktionen besitzt. Eine Wechselwirkung, die pharmakokinetische Parameter beeinflusst, erscheint unwahrscheinlich (Gerdemann et al. 2008).

So verweisen Gerdemann et al. in ihrem Artikel auf eine Studie (Duchin et al. 1988) mit 12 Probanden, bei denen bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol und Captopril als auch bei getrennter Einnahme der beiden Medikamente keine Veränderungen der jeweiligen Pharmakokinetik auftrat.

Bei den in dem Artikel (Gerdemann et al. 2008) erwähnten 6 Fallberichten von unterschiedlichen Autoren, entfielen 5 auf das Auftreten einer Leukopenie oder eines Steven-Johnson-Syndroms bei gleichzeitiger Einnahme von Allopurinol und Captopril, wobei immunologische Reaktionen bei den Patienten unter Captopril-Behandlung kurz nach der Einnahme von Allopurinol auftraten (Samanta et al. 1984, Pennell et al. 1984).

Bei einem Patienten unter Enalapril-Therapie kam es 20 min nach der Einnahme von Allopurinol zu einer anaphylaktischen Reaktion mit schweren Koronarspasmen (Ahmad et al. 1995).

Es wird in den Fachinformationen einzelner ACE-Hemmer empfohlen, vor Beginn der Therapie mit einem ACE-Hemmer z.B. Enalapril und Allopurinol ein Differentialblutbild zu erstellen, und dieses während der ersten drei Therapiemonate zweiwöchig zu kontrollieren (Fachinformation Enalapril).

In weiteren Fachinformationen zu ACE Hemmern wird empfohlen, die Indikation für die gleichzeitige Therapie nur nach kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung zu stellen. Diese Empfehlung ist z.B. im Warnhinweis des Verordnungssystems für die Interaktion von Ramipril und Allopurinol enthalten; ebenso die Empfehlung, engmaschige Blutbildkontrollen durchzuführen. Es erscheint auch in diesem Fall sinnvoll, den Patienten über möglicherweise auftretende klinische Symptome wie Anzeichen einer Infektion (z.B. Halsschmerzen oder Fieber) aufzuklären, um im Bedarfsfall schnellstmöglich reagieren zu können.

Zusammenfassend kann aufgrund der geringen Anzahl von Fallberichten keine gesicherte Empfehlung gegeben werden (Mignat et al. 1995). Für den behandelnden Arzt gilt, hier besondere Vorsicht walten zu lassen. Es scheint sinnvoll, die Indikation einer Therapie mit Allopurinol kritisch zu stellen, zumal bei Patienten mit langjähriger Allopurinoleinnahme die Notwendigkeit einer solchen Medikation zu hinterfragen ist. Der Harnsäureserumspiegel sollte z.B. bei längeren Liegezeiten im Krankenhaus oder im ambulanten Bereich neu bewertet werden, da mögliche Interaktionen zwischen ACE-Hemmern und Allopurinol im Endeffekt auch höhere Kosten verursachen können.

Zudem ist eine enge Kommunikation zwischen Kliniker und nachbehandelndem Arzt obligat. Es kann z.B. der Hinweis und eine Erläuterung im Entlassungsbrief erfolgen, dass die Allopurinolmedikation abgesetzt wurde; damit wird es für den Hausarzt nachvollziehbar, warum eine möglicherweise über Jahre bestehende, bewährte Therapie geändert, bzw. abgesetzt wurde.

Grundsätzlich sollte im Hinblick auf die möglicherweise auftretenden hämatologischen Reaktionen bei der Kombination von Allopurinol mit einem ACE-Hemmer Allopurinol erst bei einer Erstmanifestation eines Gichtanfalls verordnet werden. Auf neurologischem Gebiet ist im Einzelfall eine Allopurinolgabe zur Vermeidung einer Enzephalopathie bei massiv erhöhtem Harnsäurespiegel notwendig und eine sich dadurch ergebende Kombination mit einem ACE-Hemmer muß im Einzelfall abgewogen werden.

Gleichzeitige Gabe von Digitoxin und Furosemid (R25), sowie Digitoxin und Torasemid (R24)

Digitalis-Glykoside wirken über eine Hemmung der Na/K-Pumpe. Dies hat einen Anstieg des intrazellulären Natriums und damit erhöhte Aktivität des Na/Ca-Austauschers zur Folge, worauf die Konzentration von Calcium in der Herzmuskelzelle steigt. Als Folge wirken Digitalis-Präparate positiv inotrop; sie erhöhen die ektophe Erregungsbildung und führen indirekt zu einer Verlängerung der AV-Überleitungszeit. Zur Anwendung kommen sie z.B. in der Therapie der Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern.

Daher ist dieses Medikament bei neurologischen Patienten häufig vertreten, da ein bestehendes Vorhofflimmern einen wesentlichen Risikofaktor für ein ischämisches Ereignis darstellt. Ein Nachteil ist die geringe therapeutische Breite der Digitalisglykoside. Das Spektrum an möglichen toxischen und unerwünschten Wirkungen umfasst Auslösung von Arrhythmie, Bradykardie, AV-Block, ventrikulären Extrasystolen über ventrikuläre Tachykardien, Übelkeit und Erbrechen.

Schleifendiuretika wie Furosemid und Torasemid wirken über eine Hemmung des Na/K/Cl-Co-Transporters im dicken Abschnitt des aufsteigenden Schenkels der Henlechen Schleife (Lüllmann et al., 2010). Dadurch sinkt die Osmolarität im Nierenmark und die Fähigkeit der Niere zur Wasserrückresorption. Die Wirkung der Schleifendiuretika setzt schnell ein, das Ausmaß der Hemmung der Wasserrückresorption ist größer als bei anderen Diuretika.

Die fraktionelle Ausscheidung von Natrium kann auf bis zu 25% ansteigen. Durch die Hemmung des Na/K/Cl-Co Transporters kann als unerwünschte Nebenwirkung eine Hypokaliämie auftreten. Diese kann dann konsekutiv eine mögliche Toxizität von Digitalispräparaten bzw. deren unerwünschte Wirkungen verstärken.

Sollte in der Behandlung eine Dosisänderung eines der beiden Medikamente erfolgen, so ist es sinnvoll, engmaschige Laborkontrollen durchzuführen, um eine beginnende Hypokaliämie möglichst früh zu erkennen.

Ebenso sollten bei klinischen Zeichen einer Hypokaliämie, wie Übelkeit und Erbrechen, eine ausführliche Untersuchung erfolgen, da diese klinischen Symptome auch eine typische unerwünschte Arzneimittelwirkung von Digitalis darstellen. Zur Diagnostik gehören ein aktuelles Blutbild, ggf. die Überwachung der Vitalparameter des Patienten mit Monitor auf Normalstation oder eine intensivmedizinische Überwachung.

Eine präventive Kaliumgabe sowie eine generelle Überwachung bei Dosisänderung ist dagegen nicht praktikabel und sinnvoll. Eine Benachrichtigung des nachbehandelnden Arztes sollte obligat erfolgen, weil dieser bei auftretender Übelkeit oder Erbrechen die Interaktion von Digitalis und Schleifendiuretikum als mögliche Ursache der genannten Symptome miteinbeziehen sollte.

#### Gleichzeitige Gabe von Ramipril und Spironolacton (R19)

Spironolacton vermindert als kompetitiver Aldosteron-Rezeptorantagonist die Resorption von Natriumionen im Tubulus; in Folge kommt es zu einer vermehrten Ausscheidung von Natrium- und Chloridionen im Sammelrohr wohingegen die Kaliumausscheidung verringert wird. Spironolacton bzw. sein Metabolit wird in der Therapie des primären und sekundären Hyperaldosteronismus, sowie bei Herzinsuffizienz eingesetzt. Die RALES-Studie (Pitt et al.,1999) zeigte, dass niedrig dosiertes Spironolacton zusätzlich zu der Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Schleifendiuretikum bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik und zur Senkung der Mortalität um 30% führte, verglichen mit der Therapie ohne Spironolacton.

Da viele Patienten in der neurologischen Akutklinik auch an einer Herzinsuffizienz erkrankt sind, besteht bereits bei Einweisung eine Therapie mit Spironolacton oder Enalapril. Die Nebenwirkungsrate bei einer Therapie mit Spironolacton ist hoch: Neben einer schmerzhaften Gynäkomastie sind hier Elektrolytstörungen zu nennen (Rettig et al., 2007). Bei einer Monotherapie mit Spironolacton liegt die Inzidenz einer Hyperkaliämie bei 5 Prozent (Stockley 2008). Eine weitere Studie (Sica et al., 2006) zeigte, dass eine Hyperkaliämie mit einer Minderung der glomerulären Filtrationsrate auftrat, diese aber nach Absetzen des Medikaments reversibel war.

Die Bedeutung der ACE-Hemmer wurde bereits besprochen. Es sei noch erwähnt, dass diese Medikamentengruppe insgesamt wenig unerwünschte Wirkungen zeigt, u.a. trockener Reizhusten und Hyperkaliämie (Linz et al., 2003). Das Risiko einer Hyperkaliämie ist insbesondere für diejenigen Patienten erhöht, bei denen neben einer Herz- auch eine Niereninsuffizienz besteht. Gerdemann et al. (2008) verweisen in ihrem Artikel auf Studien, bei denen zwischen 10 bis 38 % der Patienten, die wegen einer Hyperkaliämie stationär aufgenommen wurden, einen ACE-Hemmer eingenommen hatten (Acker et al., 1998, Rimmer et al., 1987). Eine weitere Untersuchung (Reardon et al., 1998) kam zu dem Ergebnis, dass 10% der untersuchten Patienten, die einen ACE-Hemmer in der Medikation hatten, innerhalb eines Jahres eine Hyperkaliämie entwickelten.

Andererseits profitieren Patienten mit einem hohen Risiko für das Auftreten einer Hyperkaliämie am meisten von einer Therapie mit ACE-Hemmern (Gerdemann et al., 2008, Palmer et al., 2004); allerdings ist hierzu eine engere Kontrolle der Nierenfunktion und der Laborparameter notwendig, um das Entstehen einer Hyperkaliämie zu verhindern.

Eine weitere Studie (Wrenger et al., 2003) betrachtete 44 Patienten mit Herzinsuffizienz, die wegen einer schweren Hyperkaliämie im Zeitraum 1999-2002 stationär aufgenommen wurden und gleichzeitig mit Spironolacton und einem ACE-Hemmer oder einem AT1-Rezeptorantagonisten behandelt wurden. Zwei Patienten verstarben, weitere 37 wurden dialysiert, davon blieben 6 weiterhin dialysepflichtig. Es zeigte sich, dass bei allen Patienten Spironolacton initial zu hoch dosiert worden war, d.h. die empfohlene Maximaldosis von 50mg/Tag überschritten worden war. Kontraindikationen wie eine vorbestehende Störung der Nierenfunktion wurden nicht berücksichtigt.

Die ACE-Hemmer gehören zur Gruppe der mortalitätsreduzierenden Pharmaka (Leitlinie Herzinsuffizienz, 2006). Dagegen gehören Aldosteron-Rezeptorantagonisten wie Spironolacton zur Gruppe der symptomverbessernden Pharmaka, d.h. sie haben keinen nachweislichen Einfluss auf das Überleben der Patienten. Trotzdem sollten Aldosteron-Rezeptorantagonisten bei Patienten, die trotz optimaler Therapie im Stadium NYHA 3-4, d.h. in einem mäßig bis hochgradigen Stadium der Herzinsuffizienz verbleiben, nach Empfehlungen der Leitlinie zusätzlich gegeben werden. Eine optimale Therapie des Stadiums NYHA 3-4 besteht aus der gleichzeitigen Gabe von einem ACE-Hemmer, einem  $\beta$ -Rezeptorblocker, einem Diuretikum und/oder Digitalis.

Daher birgt der Warnhinweis des Verordnungssystems in diesem Fall die Gefahr, dass eine leitlinienbasierte Therapie zum Nachteil des Patienten geändert, bzw. dem Patienten sogar vorenthalten wird. Da eine alternative Gabe von Calcium-Rezeptorantagonisten vom Nifedipin-, Verapamiltyp und Diltiazem vermieden werden sollte, ist die gleichzeitige Gabe von einem ACE-Hemmer und einem Aldosteron-Rezeptorantagonisten die Therapie der ersten Wahl unter o.g. Voraussetzungen.

Es wird empfohlen, Spironolacton möglichst niedrig zu dosieren und die Nierenfunktion sowie die Serumkaliumspiegel streng zu kontrollieren.

Es empfiehlt sich, auch alle zusätzlich verordneten Medikamente, die den Kaliumspiegel erhöhen können (z.B. Ciclosporin, nichtsteroidale Antirheumatika) auf ihre Notwendigkeit zu überprüfen. Bei Neuetablierung einer solchen Therapie im stationären Verlauf sollte ein gesonderter Hinweis an den nachbehandelnden Arzt erfolgen, um bei möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen schnellstmöglich reagieren zu können.

Bei einer Dauertherapie mit einem ACE-Hemmer und Spironolacton sollten Kontrollen alle 3 bis 6 Monate durchgeführt werden. Hier besteht erhebliches Potential, den möglicherweise tödlichen Folgen einer Hyperkaliämie effektiver vorzubeugen. Auch hätte dies eine Senkung der Rehospitalisierungsrate zur Folge. Unabhängig davon sollte der Patient darüber aufgeklärt werden, bei der Einnahme eines ACE-Hemmers- auch wenn Spironolacton oder Enalapril nicht eingenommen wird- eine Selbstmedikation mit gängigen Schmerzmitteln aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika zu vermeiden.

Gleichzeitige Gabe von Lisinopril und Triamteren (R22)

Die letzte der 10 häufigsten schwerwiegenden Medikamenteninteraktionen die beobachtet wurden, ist die Kombination von Lisinopril und Triamteren. Auch hier besteht die Problematik, dass eine möglicherweise lebensbedrohliche Hyperkaliämie auftreten kann.

Triamteren und das verwandte Medikament Amilorid blockieren direkt die Natriumkanäle im spät-distalen Tubulus und im Sammelrohr. Dies führt zu einer Steigerung der Natrium-, Chlorid-, und Hydrogencarbonatsekretion und zu einer Hemmung der Kaliumausscheidung (Rettig et al., 2007).

Anwendung findet Triamteren in der Therapie von Ödemen, chronischer Herzinsuffizienz und arterieller Hypertonie (Arzneimittelverordnungs Report 2012), ist aber nur als Kombinationspräparat (sehr häufig mit Hydrochlorothiazid) verfügbar. Die Kombination eines ACE-Hemmers mit Triamteren kann- wie die Kombination ACE-Hemmer und Spironolacton das Auftreten einer Hyperkaliämie begünstigen.

Allerdings besteht auch hier vor allem bei denjenigen Patienten ein erhöhtes Risiko, bei denen zusätzliche Risikofaktoren vorliegen. Dazu gehören Diabetes (Aufnahme von Kaliumionen in die Zelle bei Insulinmangel vermindert), höheres Lebensalter, das mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Niereninsuffizienz oder chronischen Nierenfunktionsstörungen (Stockley 2008, Palmer et al., 2004) einhergeht. Auch hier empfiehlt es sich, die Medikation hinsichtlich weiterer den Kaliumspiegel erhöhenden Medikamente zu überprüfen. Vor Beginn einer Therapie mit Lisinopril und Triamteren sollten die aktuellen Retentionsparameter und die Serumkaliumspiegel vorliegen, um gegebenenfalls die Dosierung anpassen zu können. Engmaschige Kontrollen der Nierenfunktion zu Beginn der Therapie, regelmäßige monatliche Nachkontrollen im ambulanten Bereich sind obligat.

Die 10 häufigsten schwerwiegenden Medikamenteninteraktionen in unserem Kollektiv neurologisch Erkrankter machten mit einem Anteil von etwa 53% mehr als die Hälfte aller notierten schwerwiegenden Interaktionen aus. Bis auf Clopidogrel, welches bei neurologisch erkrankten Patienten zur Prophylaxe von zerebrovaskulären Ereignissen eingesetzt wird, zeigten sich vor allem bei Medikamenten die zur Therapie von Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz eingesetzt werden im klinischen Alltag zu beachtende Warnhinweise.

Die ACE-Hemmer stellten mit 7 von 20 Medikamenten die größte Gruppe, insgesamt fielen 12 von 20 Medikamenten in den Bereich der Therapie von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz. Das Auftreten einer Hyperkaliämie das häufigste kritische Symptom einer Medikamenteninteraktion. Bei drei der beschriebenen zehn Interaktionen trat dieses Symptom auf.

### 5.1.3. Bewertung der 10 häufigsten, potentiell schwerwiegenden Interaktionen

Insgesamt wurden 1054 potentiell schwerwiegende Interaktionen gezählt. Für einige Kombinationen gibt es aktuell noch keine aussagekräftigen Studien, bei Gabe von Präparaten der gleichen Wirkstoffgruppe traten aber klinisch relevante Interaktionen auf. Daher verweist das Verordnungssystem auf diejenigen Präparate mit demselben Wirkmechanismus, bei denen es bei gleichzeitiger Gabe zu schwerwiegenden Interaktionen kam. Bei anderen Warnhinweisen zeigt das Verordnungssystem lediglich an, dass eventuelle Interaktionen nur bei An-/Absetzen der jeweiligen Medikamente auftreten könnten. Weiterhin gibt das Verordnungssystem den Hinweis auf einen möglichen additiven Effekt zweier gleichzeitig gegebener Medikamente, ohne dass eine direkte pharmakokinetische Interaktion vorliegt.

Die 10 häufigsten potentiell schwerwiegenden Interaktionen traten insgesamt 456 mal auf. Dies bedeutet einen Anteil von 43% an allen gezählten potentiell schwerwiegenden Interaktionen.

Gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure mit Ramipril (O1) , sowie Acetylsalicylsäure mit Lisinopril (O26)

Die mit Abstand häufigste Interaktion wurde bei der gleichzeitigen Gabe von Acetylsalicylsäure mit Ramipril (109mal) angezeigt, mit 24% fast ein Viertel der 10 häufigsten potentiell schwerwiegenden Interaktionen. Die gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure mit Lisinopril war die vierthäufigste angezeigte potentiell schwerwiegende klinische Interaktion. Bei beiden Kombinationen beeinträchtigt die Acetylsalicylsäure die erwünschte Wirkung der ACE-Hemmer auf den Blutdruck.

Neben der Hemmung der Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II verringern ACE-Hemmer auch den Abbau von Bradykinin. Bradykinin steigert die Konzentration von Prostaglandinen, die vasodilatierend und damit antihypertensiv wirken. Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Antirheumatika hemmen dagegen die Prostaglandinsynthese und verringern damit die Wirkung der ACE-Hemmer. In einer Untersuchung von Spaulding (1998) wurde unter Kombinationstherapie von Enalapril und Ticlopidin der Gefäßwiderstand signifikant gesenkt, keine signifikante Senkung gab es dagegen unter der Kombination Acetylsalicylsäure und Enalapril.

In einer weiteren Studie (Heumann 1999) konnte nachgewiesen werden, dass die ACE-Hemmerwirkung durch die Gabe von 100mg Acetylsalicylsäure, der Standarddosis zur Hemmung der Thrombozytenaggregation, eingeschränkt wird.

In der Untersuchung von Hall et al. (1992) konnte bei einer Medikation von 350mg Acetylsalicylsäure und 10mg Enalapril die Wirkung des ACE-Hemmers auf den Blutdruck nicht mehr nachgewiesen werden. Bei anderen Untersuchungen anderer Autoren (Baur et al. 1995, Bhagat et al., 1995, Evans et al., 1995) wurden unterschiedliche Ergebnisse erzielt. Eine Kombination der beiden Medikamente erscheint nicht ideal; angesichts der häufiger werdenden Multimorbidität von Patienten höheren Alters und damit einhergehend einer Steigerung des Auftretens von Herzinsuffizienz und angiosklerotischen Veränderungen wird eine gleichzeitige Verordnung von Acetylsalicylsäure und einem ACE-Hemmer im Einzelfall unumgänglich sein.

Falls beide Medikamente gegeben werden müssen, sollten in den ersten zwei Wochen regelmäßige Blutdruckkontrollen sowie jeweils eine Langzeitblutdruckmessung vor und nach Beginn der Therapie durchgeführt werden. Eventuell ist das Umsetzen auf einen anderen Thrombozytenaggregationshemmer eine Alternative.

Eine generelle Vermeidung dieser Kombination anzustreben ist nicht praktikabel, da sowohl Acetylsalicylsäure, als auch die ACE-Hemmer eine bedeutende Rolle in der Behandlung cardio-und cerebrovaskulärer Erkrankungen spielen. Es sollte vielmehr eine auf den jeweiligen Patienten abgestimmte Therapieindikation erfolgen.

### Gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure mit Furosemid (O5)

Die Interaktion bei gleichzeitiger Gabe von Acetylsalicylsäure und Furosemid wurde insgesamt 74mal angezeigt.

Die Prostaglandinsynthese der Niere wird durch Schleifendiuretika angeregt (Lüllmann et al., 2010) und begünstigt den diuretischen Effekt. Dieser Effekt kann durch Acetylsalicylsäure verringert werden. Der Effekt ist bei Patienten in gutem Allgemeinzustand gering, tritt aber z.B. bei Patienten mit Nierenversagen häufiger auf.

Nicht erwähnt wird vom Verordnungssystem allerdings, dass auch eine Wirkungsverstärkung des Salicylats durch ein Schleifendiuretikum möglich ist. Die Gefahr besteht darin, dass Salicylate in hohen Dosen toxisch auf das zentrale Nervensystem wirken können. Es kann zu schweren Verlaufsformen bis hin zur zentralnervösen Depression kommen, da schon therapeutische Dosen von Salicylaten den Sauerstoffverbrauch und die CO<sub>2</sub>-Produktion erhöhen (Daunerer, 2003). Eine generelle Unbedenklichkeit bezüglich der Kombination eines Schleifendiuretikums mit Acetylsalicylsäure besteht folglich nicht; umgekehrt sollten aber auch nur Patienten mit entsprechendem Risikoprofil, z.B. einer Lungenerkrankung oder einem Lungenödem einer ausführlichen Diagnostik vor Therapiebeginn unterzogen werden.

### Gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure und Insulin (O14)

Bei Patienten unter Salicylattherapie kann es zu einer Beeinflussung des Insulinspiegels kommen.

Griese et al. (Pharmazeutische Zeitung 2006) diskutierten einen möglichen blutzuckersenkenden Effekt durch eine erhöhte Glucosetoleranz und dadurch vermehrter Glucoseaufnahme in die Zelle sowie eine vermehrte Freisetzung von Insulin, bedingt durch eine direkte Hemmung der Lipolyse durch Salicylate. Allerdings kommt es erst zu relevanten Blutzuckersenkungen ab Dosen von 2-3 g pro Tag (Griese et al., 2006). Eine Gabe von bis zu 1,5 g pro Tag erscheint unbedenklich.

## 5.2. Bewertung des Auftretens des Warnhinweises einer unbedingt notwendigen Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

Bei 813 untersuchten Patientendaten trat insgesamt 715 mal der Warnhinweis einer unbedingt notwendigen Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz auf, d.h. bei fast 88% aller Verordnungen wäre bei bestehender Niereninsuffizienz die Notwendigkeit zur individuellen Dosisanpassung gegeben.

Insbesondere bei niereninsuffizienten Patienten ist eine an die individuellen Gegebenheiten angepasste Medikation wichtig. Störungen im renalen System sind häufig und nehmen mit steigendem Alter zu. Neueste Untersuchungen geben anhand gemessener Serumkreatininwerte, Prävalenzen von 13 bis 36 Prozent, je nach Alter und Geschlecht an (Garg et al. 2004, Nitsch et al. 2006).

Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz wird häufig nicht vorgenommen, obwohl fast jedes siebte Arzneimittel über die Niere ausgeschieden wird.

Unerwünschte Wirkungen dieser Medikamente treten bei eingeschränkter Nierenfunktion häufiger auf, mit oftmals schweren Verläufen. Dies ist z.B. auf zu hohe Dosierungen von Arzneimitteln, die bei eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert sind, zurückzuführen, oder auf zu kurze Dosierungsintervalle (Bertsche et al. 2009). In einer Studie von Wong et al. (1998) wurde bei 42% der geriatrischen Patienten mit einer Kreatininclearance von 10 bis 20 ml/min diese bei der Medikamentenverordnung nicht berücksichtigt. 20% dieser Patienten und 67% der Patienten mit einer Kreatininclearance unter 10ml/min wurde mit nicht adäquaten Medikamenten, bzw. nicht angepassten Dosen von Medikamenten entlassen.

Weiterhin zeigte eine Auswertung von Verordnungsblättern internistischer und chirurgischer Abteilungen, dass eine bestehende Niereninsuffizienz bei den zu treffenden Arzneimittelverordnungen wenig Beachtung fand (Salomon 2003). Von 886 Verordnungen waren 34% ungeeignet, 14% kontraindiziert und 20 % der Medikamente wurden ohne Anpassung an die Nierenfunktion verabreicht. Dreiviertel der 202 Verordnungsblätter enthielten mindestens eine ungeeignete Verordnung im Hinblick auf eine eingeschränkte Nierenfunktion, bei 3% mussten schwerwiegende Folgen in Betracht gezogen werden.

Für Allgemeinmediziner in Deutschland sind Fachinformationen die wichtigste Quelle für Informationen über Arzneimittel (Bergk et al., 2004). Viele Medikamente akkumulieren bei bestehender Niereninsuffizienz oder verursachen Nebenwirkungen im renalen System. Zieht man die Fachinformation zur Rate, findet man bei 50% dieser Medikamente keine klaren Angaben über Dosierung und/oder Anwendung für Patienten mit einer Niereninsuffizienz (Martin-Facklam et al., 2005).

Unsicherheit schafft auch oft, dass für das gleiche Medikament in einigen Fachinformationen auf Serumkreatininwerte Bezug genommen wird, in anderen jedoch auf die Kreatininclearance. Zudem gibt es manchmal eine allgemeine Dosierung für diverse nephrologische Erkrankungen, ohne dafür eine individuelle Dosisberechnung anzubieten. Dies macht es für den behandelnden Arzt schwierig, in einem angemessenen Zeitrahmen eine für den Patienten individuelle Dosisanpassung vorzunehmen. In diesem Fall ist es von Vorteil, wenn ein ständig aktualisiertes elektronisches Medikamentensicherheitssystem zur Verfügung steht, welches zunächst den Warnhinweis und im Anschluß eine Berechnung der Kreatininclearance für den jeweiligen Patienten anbietet. Das in dieser Klinik verwendete Verordnungsprogramm zeigt den Warnhinweis „unbedingt notwendige Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz“ an und gibt Hilfestellung, z.B. mit der Möglichkeit einer in das Programm integrierten Formel zur Berechnung der individuellen Kreatininclearance und der notwendigen Dosisanpassung.

Hier erscheint es sinnvoll, wie in dem von uns genutzten System ein Medikamentenverordnungsprogramm an die elektronische Patientenakte zu koppeln, so dass für die Dosierung wichtige Daten, wie Alter, Geschlecht, bestehende Medikation, Vorerkrankungen sowie aktuelle Laborwerte einfließen können.

Ein weiterer positiver Aspekt der Validierung von Medikamenten hinsichtlich einer notwendigen Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion ist, dass man in einem Entlassungsbrief den nachbehandelnden Arzt über kritische, eventuell nephrotoxische Nebenwirkungen einiger Medikamente, bzw. Medikamenteninteraktionen informieren und somit eine, wohlmöglich direkte Rehospitalisierung aufgrund dieser Nebenwirkungen vermeiden kann. Dies würde folglich auch eine erhebliche Kostenersparnis für das Gesundheitssystem bedeuten.

Exemplarisch genannt sei hier eine Studie aus den USA (Chertow et al., 2001) in der mehr als 17.000 stationär behandelte Patienten in 4 jeweils 8-wöchigen Kontroll- und Interventionsphasen betrachtet wurden. 25% hatten eine Kreatininclearance von 50-80ml/min, ungefähr 13% eine Kreatininclearance von 16-49 ml/min und etwa 2% hatten eine Kreatininclearance unter 15ml/min. In den Interventions- und Kontrollphasen wurden über 97.000 Verordnungen mithilfe eines elektronischen Medikamentenverordnungssystems getroffen

Der Anteil an renal eliminierten oder Medikamenten, die bei Akkumulierung nephrotoxisch wirken betrug etwa 15%. Mit einer zusätzlichen elektronischen Wissensbasis, die von einem mehrere Fachdisziplinen umfassenden Team entwickelt wurde, konnte der Anteil an geeigneten individuellen Dosisanpassungen gesteigert werden.

In unserem Patientenkollektiv wurden die Patienten ausgewählt, deren Kreatininwert während des stationären Aufenthaltes 2,0 mg/dl überstieg. Bei 60 dieser Patienten, bei denen bei der elektronischen Medikamentenvalidierung der Warnhinweis „unbedingt notwendige Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz“ auftrat, war eine individuelle Dosisanpassung notwendig. Dies entspricht einem Anteil von 7,4% aller betrachteten Patienten. Häufig in unserer Abteilung verordnete Medikamente, bei denen der Warnhinweis auftrat, waren Fondaparinux, Bisoprolol, Allopurinol und Pregabalin. Im Bereich der niedermolekularen Heparine gibt es Alternativen, die keiner Beschränkung durch eine eingeschränkte Nierenfunktion unterliegen (z.B. Certoparin in der Thromboseprophylaxe oder bei Vorhofflimmern). Dies gilt ebenso für die Antihypertensiva (z.B. der Einsatz eines ACE-Hemmers anstatt eines Diuretikums oder eines Betablockers). Bei einer Therapie mit Pregabalin im Bereich der Epilepsitherapie muss bei Anfallsfreiheit die Indikation für eine eventuelle Umstellung bei eingeschränkter Nierenfunktion genau geprüft werden. Bezüglich des Allopurinols wurde die Indikation bereits diskutiert.

Es ist unbedingt erforderlich, der eingeschränkten Nierenfunktion im klinischen Alltag auch in einer neurologischen Akutklinik im Hinblick auf eine möglichst optimale Therapie für den Patienten mehr Beachtung zu schenken. Für die Krankenkassen und Krankenhäuser könnte die Reduzierung von langen Liegezeiten, mögliche Rehospitalisierung und Folgeschäden, bedingt durch falsche Dosierungen bei eingeschränkter Nierenfunktion eine Kostenersparnis bedeuten.

### 5.3 Fazit

Ein elektronisches Medikamentenverordnungssystem ist kein Ersatz für profundes medizinisches Fachwissen. Es ist eine Ergänzung, die Zeit und Kosten spart und eine zusätzliche Absicherung für den behandelnden Arzt darstellt. Eine Etablierung im Krankenhaus und im ambulanten Bereich erleichtert den Ärzten die Orientierung. Es beugt möglichen Hospitalisierungen und schwerwiegenden Folgen für die Patienten vor. Im besten Fall erhält der Patient eine validierte, leitliniengerechte Therapie unter Berücksichtigung möglicherweise auftretender unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Interaktionen, die konsequent auch an die Hausärzte weitergeleitet werden, um so die Sicherheit in der medikamentösen Therapie dauerhaft zu erhöhen. Ebenso hilfreich sind Warnungen, die auf Dosisanpassungen bei eingeschränkter Nierenfunktion hinweisen. Das Konsultieren der Fachinformation entfällt größtenteils, oft auch die Berechnung der angepassten Dosis für Patienten mit Einschränkungen der Nierenfunktion. Wenn die Medikamente von Beginn des stationären Aufenthaltes an elektronisch geführt werden und für alle an der Versorgung des Patienten beteiligten Personen zugänglich sind, reduziert sich auch die Zahl etwaiger Übertragungsfehler im Vergleich zu handschriftlich in einer Kurve geführten Medikamenten.

Um ein elektronisches Medikamentenverordnungssystem sinnvoll im klinischen Alltag nutzen zu können, muss es unserer Erfahrung nach bestimmte Voraussetzungen erfüllen.

Zunächst muss der Zugriff schnell und benutzerfreundlich sein. Durch die Kopplung mit einer elektronischen Patientenakte kann dieser Vorgang erleichtert werden. Das Verordnungsprogramm, welches in unserer neurologischen Klinik verwendet wird, kann direkt bei Eingabe der Medikamente auch die für individuelle Dosierung notwendigen Parameter miterfassen.

Hierzu gehören z.B. aktuelle Laborwerte, Geschlecht und Alter des Patienten. Wird die Entlassungsmedikation mit dem in unserer Klinik verwendeten Verordnungsprogramm validiert, werden die zum Entlassungszeitpunkt bestehenden Medikamentenkombinationen und die unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Interaktionen vom System gespeichert.

Die angezeigten Interaktionen sollten übersichtlich und nach klinischen Schweregraden geordnet sein. Bei einigen in dieser Arbeit behandelten Medikamenteninteraktionen (gleichzeitige Gabe von Insulin und Acetylsalicylsäure sowie von Acetylsalicylsäure und Lisinopril) zeigte das verwendete Verordnungsprogramm zwar an, dass eine Interaktion vorliegt, eine Beschreibung der Auswirkungen fehlte jedoch. Ebenso blieb unklar, ob mit Insulin ein von außen zugeführtes Insulinpräparat gemeint ist, oder ob sich der Hinweis auf die Beeinträchtigung des körpereigenen Insulinmetabolismus bezieht. Der alleinige Hinweis auf das Vorliegen einer Interaktion ohne weitere Erläuterungen verunsichert den Anwender. Hier wäre die Möglichkeit einer direkten Evaluierung des Verordnungsprogramms und der gegebenen Warnhinweise durch den jeweiligen Benutzer eine sinnvolle Ergänzung.

Im besten Fall sind elektronische Medikamentenverordnungssysteme zusätzlich mit einer Wissensbasis kombiniert, die die aktuelle Studienlage diskutiert und Vorgehensweisen vorschlägt

Die Anforderung der Aktualisierung des von uns verwendeten Programms findet durch den Hersteller kontinuierlich statt. Eine Gruppe von 5 Spezialisten ist ständig mit der Auswertung neuer Studien und der Integration der Ergebnisse dieser Studien in das Programm beschäftigt

Exemplarisch lässt sich dies in dem von uns genutzten AiD-Programm an den Interaktionen von Pantoprazol und Clopidogrel (R3), sowie Omeprazol und Clopidogrel (S1) zeigen. Der Schweregrad der Interaktionen wurde je nach aktueller Studienlage neu bewertet und wechselte zwischen Hochrisikointeraktion und schwerwiegender Interaktion. Häufig lässt die heterogene Studienlage eine eindeutige Bewertung nicht zu. Grundsätzlich sollten die angezeigten Warnhinweise beachtet und diskutiert werden.

Tritt eine klinisch schwerwiegende Interaktion oder eine Hochrisikointeraktion auf, darf diese nicht einfach abgesetzt werden. Um eine adäquate Therapie der Herzinsuffizienz zu gewährleisten, sind einige Kombinationen, z.B. ein ACE-Hemmer mit einem  $\beta$ -Blocker, einem Diuretikum und Spironolacton nicht nur sinnvoll, sondern im Einzelfall zwingend notwendig.

Eine strikte Beachtung der vom Verordnungssystem gegebenen Warnhinweise kann möglicherweise dazu führen, dass Patienten nicht die effektivste Therapie erhalten oder sogar unterversorgt sind.

Hier sollte eine kritische Überprüfung der bestehenden Medikamentenkombination im Einzelfall auch unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien erfolgen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie eine auftretende Hyperkaliämie können symptomatisch behandelt werden, ohne eine leitliniengerechte Therapie auf eine weniger effektive Medikamentenkombination umzustellen. Ein elektronisches Verordnungssystem dient hier als Hinweisgeber, mögliche unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen früh zu erkennen und zu behandeln.

Eine Weitergabe der unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Interaktionen an den Hausarzt erfolgt nicht automatisch, sondern durch eine entsprechende Dokumentation im Entlassungsbrief des Klinikarztes. Eine Evaluierung, inwieweit diese Warnhinweise von den Hausärzten beachtet werden gibt es bis jetzt nicht. Sinnvoll wäre eine Vernetzung der Hausärzte mit dem Verordnungssystem. Durch die Möglichkeit einer hausärztlichen Validierung der Medikamentenverordnungen würde unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Interaktionen noch mehr Beachtung geschenkt werden. Eine schriftliche Nachevaluierung, ob der jeweilige Hausarzt die vom Klinikarzt gegebenen Warnhinweise zur Kenntnis genommen hat, wäre denkbar, würde aber bei großen Patientenzahlen zu viel Zeit in Anspruch nehmen. Daher sollte eine enge Kommunikation zwischen dem in der Klinik tätigen und dem nachbehandelnden Arzt angestrebt werden, um die möglichen Komplikationen und Nebenwirkungen einer bestehenden Medikation einer möglichst breiten Basis (z.B. Hausarztnetzwerke) zugänglich zu machen, sodass auch eventuell andere Patienten mit gleicher oder ähnlicher Medikation davon profitieren können und einer Hospitalisierung aufgrund medikamentöser Nebenwirkungen vorgebeugt werden kann.

Ein weiterer Vorteil ist der Fortbildungseffekt, gleichermaßen beim Klinikarzt als auch beim Hausarzt. Häufig auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie z.B. eine möglicherweise lebensbedrohliche Hyperkaliämie in der Therapie der Herzinsuffizienz, werden nach unserer Erfahrung nach häufiger Validierung durch das verwendete Verordnungssystem automatisch vom behandelnden Arzt durch z.B. regelmäßige Laborkontrollen beachtet.

Aufgrund eigener Erfahrungen kann man sagen, dass das von uns genutzte elektronische Medikamentenverordnungssystem eine große Unterstützung im klinischen Alltag bietet, da es obige Voraussetzungen erfüllt. Es gewährt einen schnellen Überblick über die verordneten Medikamente, ihre Wirkungen und Medikamenteninteraktionen. Die aufgezeigten Interaktionen können als Warnhinweise gelten, da sich bei vielen Patienten gewisse Medikamentenkombinationen, z.B. bei der Behandlung der Herzinsuffizienz oder des Bluthochdrucks nicht vermeiden lassen. Auch ergeben sich individuelle Notwendigkeiten zur Fortführung medikamentöser Therapien trotz eindeutig vorliegender kritischer Medikamenteninteraktionen. Hier muss vom behandelnden Arzt der zu erwartende Nutzen einer Therapie und die mögliche Schädigung abgewogen werden. Dies bedeutet, dass der behandelnde Arzt sich nicht nur auf die Benutzung eines elektronischen Medikamentenverordnungssystems verlassen darf. Gerade Berufsanfänger laufen hier aufgrund mangelnder klinischer Erfahrung Gefahr, eine aus mehreren Medikamenten bestehende notwendige Therapie aufgrund der angezeigten Interaktionen nicht zu realisieren, woraus eine Untertherapierung des Patienten resultieren kann. Durch eine häufige und kritische Nutzung kommt es hier auch zu einem Fortbildungseffekt; es resultiert eine gewisse Sicherheit seitens des behandelnden Arztes in der medikamentösen Therapie und kann damit zu einer Verbesserung der Arzneimittelsicherheit führen.

Eine Schwachstelle in dem von uns verwendeten Verordnungssystem ist die an manchen Stellen fehlende Erklärung angezeigter Interaktionen. In diesem Fall kann man aber auf den in das Verordnungssystem integrierten Link zur Fachinformation zurückgreifen. Allerdings ist dort nur jeweils eine Fachinformation exemplarisch ausgewählt

Ein Verordnungssystem kann kein Ersatz für eine profunde Kenntnis der gängigsten Arzneimittel, ihrer Wirkungen, der unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Interaktionen sein. Unter der Voraussetzung, dass solche Systeme ständig verbessert und aktualisiert werden, können elektronische Medikamentenverordnungssysteme in Zukunft eine zunehmende Bedeutung für die ärztliche Tätigkeit erlangen.

Als Alternative zu einem elektronischen Medikamentenverordnungssystem bietet sich für den klinischen Bereich die Verwendung einer begrenzten Anzahl an Medikamenten an, die der behandelnde Arzt hinsichtlich der Wirkungen, unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Interaktionen perfekt beherrscht.

## 6 Literaturverzeichnis

AiDKlinik-Arzneimittel Informations Dienste

<https://www.aid-klinik.de>

ABDA-Datenbank

*Interaktionsmonographie*

ABDATA Pharma-Daten-Service Eschborn, 2008

[www.pharmazie.com/ABDA-Datenbank](http://www.pharmazie.com/ABDA-Datenbank)

Acker, C.G., Johnson, J.P., Palevsky, P.M., Greenberg, A.

*Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines.*

Arch Intern Med, 1998, Vol. 158(8), pp. 917-924

Ahmad, S.

*Allopurinol and enalapril. Drug induced anaphylactic coronary spasm and acute myocardial infarction.*

Chest, 1995, Vol. 108(2), pp. 586

Alban, S., Dingermann, T., Griese, N., Kämmerer, W., Schubert-Zsilavec, M., Schulz, M., Trenk D., Zagermann-Muncke, P.

*Klinisch relevante Interaktionen zwischen Clopidogrel und*

*Protonenpumpeninhibitoren* Pharmazeutische Zeitung online, 2009, Vol. 16

<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=29583>

Amsden, G.W., Kuye, O., Wei, G.C.G.

*A study of the interaction potential of azithromycin and clarithromycin with atorvastatin in healthy volunteers.*

J Clin Pharmacol, 2002, Vol. 42(4), pp. 444-449

Bates, D.W.

*Frequency, consequences and prevention of adverse drug events.*

J Qual Clin Pract, 1999, Vol. 19(1), pp. 13-17

Bates, D.W., Boyle, D.L., Vander Vliet, M.B., Schneider, J., Leape, L.

*Relationship between medication errors and adverse drug events.*

J Gen Intern Med, 1995, Vol. 10(4), pp. 199-205

Baur, L.H., Schipperheyn, J.J., van der Laarse, A., Souverijn, J.H., Frölich, M., de

Groot, A., Voogd, P.J., Vroom, T.F., Cats, V.M., Keirse, M.J.

*Combining salicylate and enalapril in patients with coronary artery disease and heart failure.*

Br Heart J, 1995, Vol. 73(3), pp. 227-236

Bergk, V., Gasse, C., Schnell, R., Haefeli, W.E.

*Requirements for a successful implementation of drug interaction information systems in general practice: results of a questionnaire survey in Germany.*

Eur J Clin Pharmacol, 2004, Vol. 60(8), pp. 595-602

Bertsche, T., Kaltschmidt, J., Haefeli, W.E.

*[Patient safety based on computer-assisted drug therapy. Electronic check-up of the patient].*

Internist (Berl), 2009, Vol. 50(6), pp. 748-756

Beubler

*Arzneimittelinteraktionen im Alter*

Focus Neurogeriatrie, 2009, Vol. 3, pp. 6-9

Bhagat, K., Collier, J., Vallance, P.

*Vasodilatation to arachidonic acid in humans. An insight into endogenous prostanoids and effects of aspirin.*

Circulation, 1995, Vol. 92(8), pp. 2113-2118

Bhatt, D.L., Cryer, B.L., Contant, C.F., Cohen, M., Lanan, A., Schnitzer, T.J., Shook, T.L., Lapuerta, P., Goldsmith, M.A., Laine, L., Scirica, B.M., Murphy, S.A., Cannon, C.P.

*Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease.*

N Engl J, 2010, Vol. 363(20), pp. 1909-1917

Bottorff, M.B.

*Statin safety and drug interactions: clinical implications.*

Am J Cardiol, 2006, Vol. 97(8A), pp. 27C-31C

Chertow, G.M., Lee, J., Kuperman, G.J., Burdick, E., Horsky, J., Seger, D.L., Lee, R., Mekala, A., Song, J., Komaroff, A.L., Bates, D.W.

*Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency.*

JAMA, 2001, Vol. 286(22), pp. 2839-2844

Collet, J.-P., Hulot, J.-S., Pena, A., Villard, E., Esteve, J.-B., Silvain, J., Payot, L., Brugier, D., Cayla, G., Beygui, F., Bensimon, G., Funck-Brentano, C., Montalescot, G.  
*Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study.*

Lancet, 2009, Vol. 373(9660), pp. 309-317

Cubeddu, L.X., Seamon, M.J.

*Statin withdrawal: clinical implications and molecular mechanisms.*

Pharmacotherapy, 2006, Vol. 26(9), pp. 1288-1296

Dauderer

Klinische Toxikologie – 163. Erg.-Lfg. 6/2003

<http://toxcenter.org/stoff-infos/a/acetylsalicylsaeure.pdf>

Duchin, K.L., McKinstry, D.N., Cohen, A.I., Migdalof, B.H.

*Pharmacokinetics of captopril in healthy subjects and in patients with cardiovascular diseases.*

Clin Pharmacokinet, 1988, Vol. 14(4), pp. 241-259

Dunn, SP, M.T.B.D. .

*Baseline Proton Pump Inhibitor Use is Associated with Increased Cardiovascular Events With and Without the Use of Clopidogrel in the CREDO Trial*

Circulation, 2008, Vol. 118, pp. 815

Ebbesen, J., Buajordet, I., Erikssen, J., Brørs, O., Hilberg, T., Svaar, H., Sandvik, L.

*Drug-related deaths in a department of internal medicine.*

Arch Intern Med, 2001, Vol. 161(19), pp. 2317-2323

Evans, M.A., Burnett, Jr, J., Redfield, M.M.

*Effect of low dose aspirin on cardiorenal function and acute hemodynamic response to enalaprilat in a canine model of severe heart failure.*

J Am Coll Cardiol, 1995, Vol. 25(6), pp. 1445-1450

Fischbach, W., Darius, H., Gross, M., Koop, H., Kruck, I., Petersen, K.U.

*[Concomitant use of platelet aggregation inhibitors and proton pump inhibitors (PPIs): Position paper of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and the German Society of Cardiology (DGK)].*

Z Gastroenterol, 2010, Vol. 48(9), pp. 1156-1163

Furuta, T., Iwaki, T., Umemura, K.

*[<sup>13</sup>C]pantoprazole breath test as a predictor of the anti-platelet function of clopidogrel.*

Eur J Clin Pharmacol, 2010, Vol. 66(5), pp. 457-463

Garg, A.X., Papaioannou, A., Ferko, N., Campbell, G., Clarke, J.-A., Ray, J.G.

*Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care.*

Kidney Int, 2004, Vol. 65(2), pp. 649-653

Gerdemann, A., Griese, N., Schulz, M.

*Statine und Macrolide*

Pharmazeutische Zeitung, 2008, Vol. 3

<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=4496>

Gerdemann, A., Griese, N., Schulz, M.

*Allopurinol und ACE-Hemmer*

Pharmazeutische Zeitung online, 2008, Vol. 18

<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=5605>

Gerdemann, A., Griese, N., Schulz, M.

*Kaliumsparende Diuretika und ACE-Hemmer*

Pharmazeutische Zeitung, 2008, Vol. 153, pp. 1214-1218

Gilard, M., Arnaud, B., Cornily, J.-C., Le Gal, G., Lacut, K., Le Calvez, G., Mansourati, J., Mottier, D., Abgrall, J.-F., Boschat, J.

*Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study.*

J Am Coll Cardiol, 2008, Vol. 51(3), pp. 256-260

Goldberg, R.M., Mabee, J., Chan, L., Wong, S.

*Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population.*

Am J Emerg Med, 1996, Vol. 14(5), pp. 447-450

Griese, N., Renner, K., Schulz, M.

*Orale Antidiabetika richtig einnehmen*

Pharmazeutische Zeitung online 2006, Vol 47

<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=2285>

Hall, D., Zeitler, H., Rudolph, W.

*Counteraction of the vasodilator effects of enalapril by aspirin in severe heart failure.*

J Am Coll Cardiol, 1992, Vol. 20(7), pp. 1549-1555

Hallas, J., Gram, L.F., Grodum, E., Damsbo, N., Brøsen, K., Haghfelt, T., Harvald, B., Beck-Nielsen, J., Worm, J., Jensen, K.B.

*Drug related admissions to medical wards: a population based survey.*

Br J Clin Pharmacol, 1992, Vol. 33(1), pp. 61-68

Heumann E.

*Die Interaktion von niedrigdosierter Acetylsalicylsäure und ACE-Hemmern.*

Promotion Freie Universität Berlin, 1999

Ho, P.M., Maddox, T.M., Wang, L., Fihn, S.D., Jesse, R.L., Peterson, E.D., Rumsfeld, J.S.

*Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome.*

JAMA, 2009, Vol. 301(9), pp. 937-944

Horn J., Hansten P.

*Drug Interactions: Insights and Observations Be on the alert for increasing drug interactions with statins*

Pharmacy Times, 2006, Vol. 6

Juurlink, D.N., Gomes, T., Ko, D.T., Szmítko, P.E., Austin, P.C., Tu, J.V., Henry, D.A., Kopp, A., Mamdani, M.M.

*A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel.*

CMAJ, 2009, Vol. 180(7), pp. 713-718

Kenngott, S., Olze, R., Kollmer, M., Bottheim, H., Laner, A., Holinski-Feder, E., Gross, M.

*Clopidogrel and proton pump inhibitor (PPI) interaction: separate intake and a non-omeprazole PPI the solution?*

Eur J Med, 2010, Vol. 15(5), pp. 220-224

Klotz, U., Beil, W., Gleiter, C., Drewelow, B., Garbe, E., Gillessen, A., Mutschler, E.  
*[Drug interactions. Mechanisms and clinical relevance].*

Internist (Berlin), 2003, Vol. 44(11), pp. 1444-1449

Leitlinien Herzinsuffizienz

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-014.html>

Lesar, T.S., Briceland, L., Stein, D.S.

*Factors related to errors in medication prescribing.*

JAMA, 1997, Vol. 277(4), pp. 312-317

Lindquist, R. & Gersema, L.M.

*Understanding and preventing adverse drug events.*

AACN, 1998, Vol. 9(1), pp. 119-128

Linz, W., Busch, A.E.

*Intervention in the renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems. Pharmacologic basis of the action of ACE inhibitors.*

Pharm Unserer Zeit, 2003, Vol. 32(1), pp. 18-22

Lorf, T., Ramadori, G., Ringe, B., Schwörer, H.

*Pantoprazole does not affect cyclosporin A blood concentration in kidney-transplant patients.*

Eur J Clin Pharmacol, 2000, Vol. 55(10), pp. 733-735

Lüllmann H., Mohr, K., Wehling M.

*Pharmakologie und Toxikologie*

Thieme Verlag, 2010, 17. Auflage

Martin-Facklam, M., Rengelshausen, J., Tayrouz, Y., Ketabi-Kiyanvash, N.,

Lindenmaier, H., Schneider, V., Bergk, V., Haefeli, W.E.

*Dose individualisation in patients with renal insufficiency: does drug labelling support optimal management?*

Eur J Clin Pharmacol, 2005, Vol. 60(11), pp. 807-811

Mega, J.L., Close, S.L., Wiviott, S.D., Shen, L., Hockett, R.D., Brandt, J.T., Walker, J.R., Antman, E.M., Macias, W., Braunwald, E., Sabatine, M.S.  
*Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel.*  
N Engl J Med, 2009, Vol. 360(4), pp. 354-362

Mignat, C., Unger, T.  
*ACE inhibitors. Drug interactions of clinical significance.*  
Drug Saf, 1995, Vol. 12(5), pp. 334-347

Molden, E., Andersson, K.S.  
*Simvastatin-associated rhabdomyolysis after coadministration of macrolide antibiotics in two patients.*  
Pharmacotherapy, 2007, Vol. 27(4), pp. 603-607

Molden, E., Andersson, K.S., Jacobsen, D.  
*[Interactions between statins and macrolide antibiotics].*  
Pharmacotherapy, 2007, Vol. 127(12), pp. 1660-1661

Moore, T.J., Cohen, M.R., Furberg, C.D.  
*Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005.*  
Arch Intern Med, 2007, Vol. 167(16), pp. 1752-1759

Müller-Oerlinghausen, B., Lasek, R., Düppenbecker, H., Munter, K.-H.  
*Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen.*  
Urban & Fischer, München 1999.

Neubauer, H., Engelhardt, A., Krüger, J.C., Lask, S., Börgel, J., Mügge, A., Endres, H.G.  
*Pantoprazole does not influence the antiplatelet effect of clopidogrel-a whole blood aggregometry study after coronary stenting.*  
J Cardiovasc Pharmacol, 2010, Vol. 56(1), pp. 91-97

Nitsch, D., Felber Dietrich, D., von Eckardstein, A., Gaspoz, J.-M., Downs, S.H., Leuenberger, P., Tschopp, J.-M., Brändli, O., Keller, R., Gerbase, M.W., Probst-Hensch, N.M., Stutz, E.Z., Ackermann-Liebrich, U.

*Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study.*

Nephrol Dial Transplant, 2006, Vol. 21(4), pp. 935-944

Palmer, B.F.

*Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system.*

N Engl J Med, 2004, Vol. 351(6), pp. 585-592

Pennell, D.J., Nunan, T.O., O'Doherty, M.J., Croft, D.N.

*Fatal Stevens-Johnson syndrome in a patient on captopril and allopurinol.*

Lancet, 1984, Vol. 1(8374), pp. 463

Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., Green, C., Scott, A.K., Walley, T.J., Farrar, K., Park, B.K., Breckenridge, A.M.

*Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients.*

BMJ, 2004, Vol. 329(7456), pp. 15-19

Pitt, B., Zannad, F., Remme, W.J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., Palensky, J., Wittes, J.

*The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators.*

N Engl J Med, 1999, Vol. 341(10), pp. 709-717

Ramipril

*Fachinformation Ramipril*

<http://www.fachinfo.de/>

Reardon, L.C., Macpherson, D.S.

*Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should we worry?*

Arch Intern Med, 1998, Vol. 158(1), pp. 26-32

Rettig, R., Peters, J.H.

*Antihypertensiva.*

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2007

Rimmer, J.M., Horn, J.F., Gennari, F.J.

*Hyperkalemia as a complication of drug therapy.*

Arch Intern Med, 1987, Vol. 147(5), pp. 867-869

Ritter, C.A., Kroemer, H.K.

*[What should be considered in the administration of cholesterol synthesis enzyme inhibitors? Interaction and adverse effect potentials of statins].*

Pharm Unserer Zeit, , 2003, Vol. 32(6), pp. 490-497

Rolfes-Bußmann, A. Völkel, M., Schwickert, S., Frölich, S., Frölich, J. C.

*Elektronische Verordnungssysteme: Was sie können und leisten sollen*

Deutsches Ärzteblatt, 2009, Vol. 17, pp. 106

von Rosensteil, N.A., Adam, D.

*Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance.*

Drug Saf, 1995, Vol. 13(2), pp. 105-122

Salomon, L., Deray, G., Jaudon, M.C., Chebassier, C., Bossi, P., Launay-Vacher, V.,

Diquet, B., Ceza, J.M., Levu, S., Brücker, G., Ravaud, P.

*Medication misuse in hospitalized patients with renal impairment.*

Int J Qual Health Care, 2003, Vol. 15(4), pp. 331-335

Samanta, A., Burden, A.C.

*Fever, myalgia, and arthralgia in a patient on captopril and allopurinol.*

Lancet, 1984, Vol. 1(8378), pp. 679

Seehusen, D.A., Asplund, C.A., Johnson, D.R., Horde, K.A.

*Primary evaluation and management of statin therapy complications.*

South Med J, 2006, Vol. 99(3), pp. 250-256

Schwabe U., Paffrath, D.

ArzneiverordnungsReport 2007, Springer Verlag Heidelberg, 2007

Sibbing, D., Morath, T., Stegherr, J., Braun, S., Vogt, W., Hadamitzky, M., Schömig, A., Kastrati, A., von Beckerath, N.

*Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel.*

Thromb Haemost, 2009, Vol. 101(4), pp. 714-719

Sica, D.A.

*Antihypertensive therapy and its effects on potassium homeostasis.*

J Clin Hypertens 2006, Vol. 8(1), pp. 67-73

Siller-Matula, J.M., Spiel, A.O., Lang, I.M., Kreiner, G., Christ, G., Jilma, B.

*Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel.*

Am Heart J, 2009, Vol. 157(1), pp. 148.e1-148.e5

Simon, T., Verstuyft, C., Mary-Krause, M., Outeineh, L., Drouet, E., Méneveau, N., Steg, P.G., Ferrières, J., Danchin, N., Becquemont L.

*Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events.*

N Engl J Med, 2009, Vol. 360(4), pp. 363-375

Small, D.S., Farid, N.A., Payne, C.D., Weerakkody, G.J., Li, Y.G., Brandt, J.T., Salazar, D.E., Winters, K.J.

*Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel.*

J Clin Pharmacol, 2008, Vol. 48(4), pp. 475-484

Spaulding, C., Charbonnier, B., Cohen-Solal, A., Juillière, Y., Kromer, E.P.,  
Benhamda, K., Cador, R., Weber, S.

*Acute hemodynamic interaction of aspirin and ticlopidine with enalapril: results of a double-blind, randomized comparative trial.*

Circulation, 1998, Vol. 98(8), pp. 757-765

Stockl, K.M., Le, L., Zakharyan, A., Harada, A.S.M., Solow, B.K., Addiego, J.E.,  
Ramsey, S.

*Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor.*

Arch Intern Med, 2010, Vol. 170(8), pp. 704-710

Stockley's Drug Interactions

Pharmaceutical Press, Electronic Version, London, 2008

Tatonetti, N. P, Daneshjou, P. P. Ye, R., Altman, R. B.

*Data-Driven Prediction of Drug Effects and Interactions.*

Sci. Transl. Med. 4, 125ra31 2012

Torasemid

*Fachinformation Torasemid*

<http://www.fachinfo.de/>

Trenk, D., Hochholzer, W., Fromm, M.F., Chialda, L.-E., Pahl, A., Valina, C.M., Stratz,  
C., Schmiebusch, P., Bestehorn, H.-P., Büttner, H.J., Neumann, F.-J.

*Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents.*

J Am Coll Cardiol, 2008, Vol. 51(20), pp. 1925-1934

Westbrook, J.L., Reckmann, M., Li, L., Runcimann, W.B., Burke, R., Lo, C., Baysari, M.T., Braithwaite, J., Day, R.O.

*Effects of Two Commercial Electronic Prescribing Systems on Prescribing Error Rates in Hospital In Patients: A Before and After Study*

PLoS Med 9(1):e1001164.doi:10.1371/journal.pmed.1001164, 2012

Wong, N.A. , Jones, H.W.

*An analysis of discharge drug prescribing amongst elderly patients with renal impairment.*

Postgrad Med J, 1998, Vol. 74(873), pp. 420-422

Wrenger, E., Müller, R., Moesenthin, M., Welte, T., Frölich, J.C., Neumann, K.H.

*Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases.*

BMJ, Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Germany, 2003, Vol. 327(7407), pp. 147-149

Yeates, R.A., Laufen, H., Zimmermann, T., Schumacher, T.

*Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction study between midazolam and the macrolide antibiotics, erythromycin, clarithromycin, and the azalide azithromycin.*

Int J Clin Pharmacol Ther, 1997, Vol. 35(12), pp. 577-579

Zagermann-Muncke, P.

*Wenn Arzneistoffe Transportproteine beeinflussen*

Pharmazeutische Zeitung online 2006, Vol 50

<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=2381>

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: elektronische Patientenakte des HoWos- Systems

Abbildung 2: Darstellung der Entlassungsmedikation in HoWos

Abbildung 3: Validierung der Entlassungsmedikation

Abbildung 4: Darstellung der Entlassungsmedikation im AiD-Programm

Abbildung 5: Darstellung der Medikamentenverordnung im AiD-Programm

Abbildung 6: Darstellung von Medikamenteninteraktionen im AiD-Programm

Abbildung 7: Darstellung der Hochrisiko-bzw. Kontraindikationen im AiD-Programm

Abbildung 8: Darstellung der kritischen Medikamenteninteraktionen im AiD-Programm

Abbildung 9: Darstellung der potentiell schwerwiegenden Medikamenteninteraktionen im AiD-Programm

Abbildung 10: Hinweis einer unbedingt notwendigen Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

Abbildung 11: Hinweis einer unbedingt notwendigen Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz am Beispiel Sultamicillintosilat

Abbildung 12: Erläuterung zum Hinweis unbedingt notwendige Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz am Beispiel Unacid (Teil1)

Abbildung 13: Erläuterung zum Hinweis unbedingt notwendige Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz am Beispiel Unacid (Teil 2)

Abbildung 14: Darstellung der Patienten, aufgeteilt in die einzelnen Gruppen

Abbildung 15: Anzahl der Medikamente pro Altersgruppe im Mittel

Abbildung 16: Anzahl aller aufgetretenen Medikamenteninteraktionen (schwarz: gleichzeitige Medikamentengabe kontraindiziert; rot: klinisch schwerwiegende Medikamenteninteraktion; orange: potentiell schwerwiegende klinische Medikamenteninteraktion) und die Häufigkeit des Auftretens des Warnhinweises einer unbedingt notwendigen Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

Abbildung 17: Anzahl der Interaktionen nach Schweregrad aufgeteilt (Gruppen 5-7)

Abbildung 18: Anzahl der Medikamenteninteraktionen aufgeteilt nach Schweregrad (Gruppen 8-10)

Abbildung 19: Anzahl der Interaktionen aufgeteilt nach Schweregrad

Abbildung 20: Aufgetretene Hochrisikokombinationen bzw. Kontraindikationen

Abbildung 21: Die 10 häufigsten Medikamenteninteraktionen

Abbildung 22: Auftreten der 10 häufigsten klinisch schwerwiegenden Medikamenteninteraktionen

Abbildung 23: Auftreten der 10 häufigsten potentiell schwerwiegenden Medikamenteninteraktionen

Abbildung 24 A: Auftreten des Warnhinweises einer unbedingt notwendigen Dosisanpassung der Patientengruppen die gleichzeitig 5-9 Medikamente erhielten

Abbildung 24 B: Auftreten des Warnhinweises einer unbedingt notwendigen Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz der Patientengruppen, die gleichzeitig mehr als 10 Medikamente erhielten

Abbildung 25: Tatsächlich notwendige Dosisanpassung bei niereninsuffizienten Patienten

## 8 Abkürzungsverzeichnis

ACE: Angiotensin Converting Enzym

AID: Arzneimittel-Informations-Dienste ( Dosing GmbH Heidelberg)

COGENT-Studie : Clopidogrel and Optimization of Gastrointestinal Events

CPOE: Computerized Physician Order Entry

CREDO-Studie: Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation

FAST-MI- Studie: French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Function

PPI: Protonenpumpeninhibitor

RALES-Studie: Randomized Aldactone Evaluation Study

UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkung

## 9 Veröffentlichungen

Gombert B, Jäger H, Alkinj,M

*CPOE: The value of computerized physician order entry systems in daily clinical care*

British Journal of Clinical Pharmacology, 2011, Vol. 72, pp. 44

Krauß B N, Jäger H, Gombert B

*The frequency of inappropriate drugs prescribing for older patients in neurology departement*

British Journal of Clinical Pharmacology, 2011, Vol. 72, pp. 44

## 10 Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Veit Flockerzi danke ich für die Überlassung des Themas.

Desweiteren möchte ich meinem Betreuer, Herrn Chefarzt Dr. med Helmut Jäger bedanken, mit dem es nicht nur gelungen ist, ein wissenschaftlich interessantes Thema zu konkretisieren, sondern der mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite stand, um mit umfangreichem Informations- und Diskussionsmaterial diese Arbeit zu unterstützen.

Meinem Kollegen, Herrn Dr.med Bastian Nicolaj Krauß für die vielen konstruktiven Gespräche und Verbesserungsvorschläge während dieser Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank Frau Dr. Nina Griese, die mir als etablierte Autorin wissenschaftlicher Texte zahlreiche Quelltexte und Hinweise aus ihren eigenen Publikationen zur Verfügung stellte, die für die Diskussion unerlässlich waren.

Ich danke meiner Frau für die Unterstützung, während ich diese Arbeit verfasste.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, ohne die ich nicht da wäre, wo ich heute bin.

## 11 Lebenslauf

Name	Bastian Johannes Gombert
Geburtsdatum	23.03.1982
Geburtsort	Dudweiler/Saarbrücken
Eltern	Dr. med Reinhard Gombert Jutta Gombert, geb. Scheidt
Familienstand	verheiratet mit Janine Gombert, geb. Stein 2 Söhne, Christian, Emanuel
Schulbildung	
1988 - 1992	Mellinggrundschule Sulzbach/Saar
1992 - 2001	Theodor-Heuss Gymnasium Sulzbach
Juni 2001	allgemeine Hochschulreife
Studium	
2002-2003	Beginn des Studiums der Medizin an der Freien Universität Berlin
2003-2009	Studium der Medizin an der Universität des Saarlandes
26.11 2009	Approbation als Arzt
Arbeitstätigkeit	
Seit März 2010	Assistenzarzt der neurologischen Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Püttlingen