



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Arzneimittelwechselwirkungen und ihre Beeinflussung
durch eine veränderte Nierenfunktion“

Verfasser

Michael Straßl

angestrebter akademischer Grad

Magister der Pharmazie (Mag. pharm.)

Wien, 2011

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Pharmazie

Betreuerin / Betreuer:

Ao. Univ. Prof. Dr. Rosa Lemmens-Gruber

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	iii
1 Einleitung	1
1.1 Gegenstand und Motivation.....	1
1.2 Zielsetzung.....	2
2 Definitionen	4
2.1 Arzneimittelwechselwirkungen	4
2.1.1 Interaktionen von Arzneistoffen	4
2.1.2 Beispiele für Interaktionen zwischen Arznei- und Nahrungsstoffen	10
2.1.3 Interaktionen zwischen Arzneimitteln und Phytopharmaka	11
2.2 Die Niere.....	12
2.2.1 Aufbau und Funktionen der Niere	12
2.2.2 GFR, Creatinin und MDRD Formel	14
3 Methodik.....	16
3.1 Zielsetzung.....	16
3.2 Datenerhebung.....	16
3.3 Ermittlung des Patientenkollektivs	17
3.4 Auswertung der Interaktionen	17
4 Ergebnisse.....	19
4.1 Ermittlung des Patientenkollektivs	19
4.2 Das Patientenkollektiv im Detail	21
4.3 Arzneistoffe	24
4.4 Interaktionen der Arzneistoffe	27
4.5 Interaktionen je Patient	29
4.6 Folgen der Interaktionen.....	30
4.7 Wechselwirkungen mit Arzneistoffen, bei denen theoretisch eine Dosisanpassung nötig wäre.....	33

4.8	Fallbeispiele	36
4.8.1	Patient 1	37
4.8.2	Patient 2	39
4.8.3	Patient 3	42
4.8.4	Patient 4	47
4.8.5	Patient 5	51
4.8.6	Patient 6	53
4.8.7	Patient 7	57
4.8.8	Patient 8	59
4.8.9	Patient 9	61
4.8.10	Patient 10	64
5	Diskussion und Zusammenfassung	67
5.1	Diskussion.....	67
5.2	Zusammenfassung	71
	Literaturverzeichnis	75
	Anhang.....	95
	Abstract.....	95
	Lebenslauf.....	96

Abkürzungsverzeichnis

↑	gesteigert, erhöht
↓	vermindert
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzym-Hemmer
ADHD	attention deficit hyperactivity disorder/ Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
AGES	Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC-Index	anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
AUC	area under the curve / Fläche unter der Blutspiegel / Zeit-Kurve
BPH	benigne Prostatahyperplasie
C _{max}	maximale Wirkstoffkonzentration
COX	Cyclooxygenase
CYP3A4	Isoenzym der Cytochrom P450 Reihe
DA	Dosieraerosol
exkl.	exklusive
Fluticasonprop	Fluticasonpropionat
g	Gramm
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GI	Gastrointestinaltrakt
HCT	Hydrochlorothiazid
KI	Kontraindikation
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
MDRD Formel	Modification of Diet in Renal Disease Formel
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
µg	Mikrogramm
NKF KDOQI	The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

NSAIDs.....non steroidal anti inflammatory drugs /
nichtsteroidale Antiphlogistika
NSAR.....nichtsteroidale Antirheumatika
OTC..... over the counter
PAFplättchenaktivierender Faktor
SSRIsselective serotonin reuptake inhibitors /
selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TdP.....torsade de pointes
u.a.....unter anderem
VitDVitamin D
WHOWorld Health Organization /
Weltgesundheitsorganisation
ZNS.....Zentralnervensystem

1 Einleitung

1.1 Gegenstand und Motivation

Österreich ist wie andere westliche Industriestaaten mit einer immer älter werdenden Bevölkerung und einer damit verbundenen Zunahme multimorbider Menschen konfrontiert.

Nach den Ergebnissen der neuesten Prognose der Statistik Austria wird sich die Altersstruktur Österreichs deutlich hin zu den älteren Menschen verschieben [1]. Derzeit stehen 23,0 % im Alter von 60 und mehr Jahren (siehe Abb. 1.1) [2]. 2020 werden es 26,1 % und 2030 31 % sein [2]. Von 2008 bis 2050 wird die Bevölkerungsgruppe der über 60-jährigen jedes Jahr anwachsen, insgesamt um 11,6 % [1].

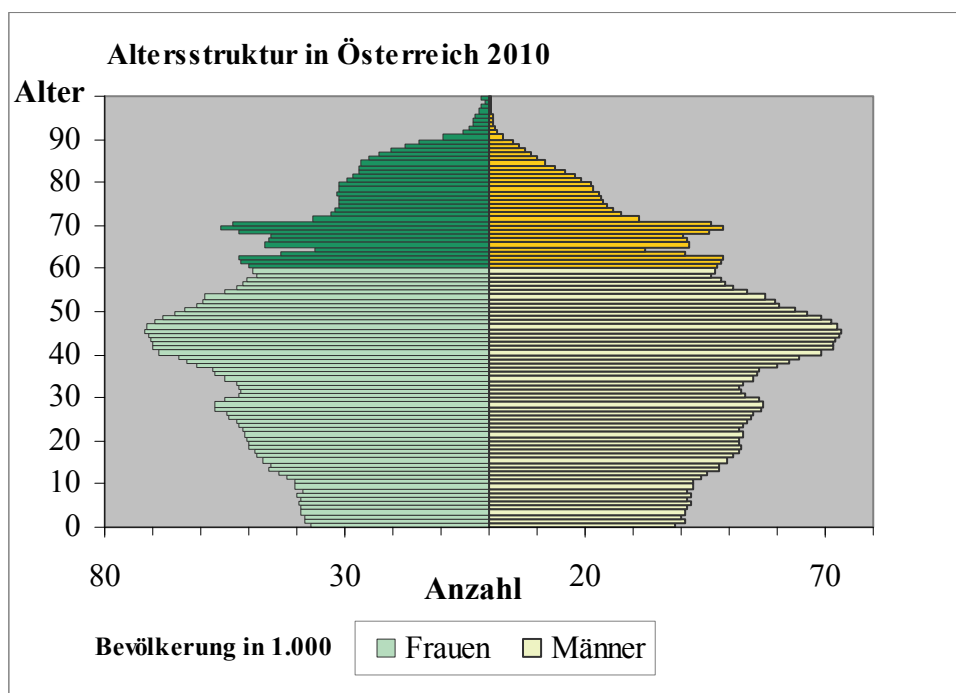


Abb. 1.1 Bevölkerungspyramide Österreich 2010, Datenherkunft: [2].

Auch wenn immer bessere diagnostische Möglichkeiten sowie neu erforschte Arzneimittel zur Verfügung stehen, steigt mit zunehmendem Alter auch die Anzahl der

Erkrankungen. Damit eng verbunden ist eine immer größere Menge an eingenommenen Pharmaka.

Laut WHO spricht man ab mehr als fünf verordneten Medikamenten von einer Polypharmakotherapie [3]. Sie ist eine Folge des steigenden Lebensalters, aber auch oft die Folge einer fehlenden Koordination verschiedener ÄrztInnen.

Da die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Arzneimittelinteraktionen mit der Anzahl der gleichzeitig eingenommenen Arzneimittel exponentiell zunimmt, ergibt sich gerade für ältere, multimorbide Patienten ein erhöhtes Risiko. Vor allem wenn man beachtet, dass die Mehrzahl dieser Patienten bis zu neun und mehr Medikamente pro Tag erhält und ein Teil davon ggf. nur zur Unterdrückung unerwünschter Nebenwirkungen verabreicht wird [4].

Bereits ab einer Einnahme von zwei oder mehr Medikamenten, kann es zu Wechselwirkungen und einer gegenseitigen Beeinflussung kommen. Wechselwirkungen können unerwünscht, aber auch erwünscht sein. Im heutigen Sprachgebrauch versteht man allerdings unter Wechselwirkungen nur noch unerwünschte Interaktionen. Ferner kann es zur Verstärkung, Abschwächung oder sogar zur Aufhebung der Wirkung kommen.

Nicht jede Interaktion ist klinisch relevant, daher sollte stets eine Risikobewertung vorgenommen werden. Jedoch sind etwa 20 % der unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf Interaktionen zurückzuführen, ebenso wie zahlreiche Todesfälle [4].

Zur Aufdeckung von möglichen Interaktionen gibt es neben den Fachinformationen und Warnungen der Hersteller verschiedenste Online-Datenbanken. Um eine richtige Medikation sicherzustellen, ist es jedoch auch notwendig, die Dosierung der Arzneimittel beispielsweise aufgrund der Nierenfunktion des Patienten anzupassen.

1.2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, das Potential für Arzneimittelinteraktionen bei Patienten der Akutgeriatrie im Kaiser-Franz-Josef-Spital in Wien anhand einer Analyse der Medikation zum Zeitpunkt der Aufnahme aufzuzeigen. Da mit zunehmendem Alter die glomeruläre Filtrationsrate sinkt, konzentriert sich diese Arbeit auf Interaktionen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Neben den Studienergebnissen mit einer Analyse der häufigsten potentiellen Arzneimittelinteraktionen erläutert diese Arbeit die Thematik Arzneimittelwechselwirkungen und bietet eine Übersicht über die für die Studie relevanten Formeln zur Analyse der Nierenfunktionalität.

2 Definitionen

2.1 Arzneimittelwechselwirkungen

Werden zwei Arzneimittel gleichzeitig oder nacheinander eingenommen, so kann es zu einer Beeinflussung der Verstoffwechselung der Arzneimittel und damit zu einer Arzneimittelwechselwirkung (Interaktion) kommen. Wechselwirkungen können zwischen Arzneimitteln, aber auch zwischen Arzneimitteln und Phytotherapeutika (z.B. Echinacea) sowie zwischen Arzneimitteln und Nahrungsmitteln (z.B. Milchprodukte) auftreten [5].

2.1.1 Interaktionen von Arzneistoffen

Arzneimittel-Interaktionen können auf verschiedene Weise entstehen. Man unterscheidet zwischen pharmakodynamischen, pharmakokinetischen sowie pharmazeutischen Interaktionen [6].

Pharmakodynamische Interaktionen

Wenn gleichzeitig gegebene Arzneistoffe um den gleichen Rezeptor, das gleiche Erfolgsorgan oder den gleichen Regelkreis konkurrieren, können sie sich hinsichtlich ihrer Wirkung gegenseitig verstärken oder abschwächen [4]. Man spricht von einer pharmakodynamischen Wirkaddition bzw. Wirkabschwächung [6].

Der pharmakologische Effekt eines Arzneistoffes wird dabei beeinträchtigt, die Konzentration im Gewebe bleibt jedoch unverändert [5].

Sofern Interaktionen günstig sind, lassen sie sich gezielt therapeutisch nutzen (z.B. eine Kombination von Angiotensin converting enzyme-Hemmern (ACE-Hemmer) und Diuretika), oder - wenn das Gegenteil der Fall ist - vermeiden. Tabelle 2.1 zeigt Beispiele für pharmakodynamische Interaktionen.

Interagierende Substanzen	Potentielle unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)
Schleifendiuretika + Aminoglykoside [7] (gleiches Organ, Kumulation in der Niere)	· erhöhte Toxizität von Aminoglykosiden
Morphin + Diazepam [8] (Einwirkung auf das gleiche Organsystem)	· additive zentralnervöse Depression · Atemdepression möglich
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) + ACE-Hemmstoffe [7] (gleiches Organ)	· eingeschränkte Nierenfunktion

Tabelle 2.1: Beispiele für pharmakodynamische Interaktionen.

Pharmakokinetische Interaktionen

Ein Arzneimittel kann die Pharmakokinetik (Resorption, Verteilung, Biotransformation und Ausscheidung) eines anderen Arzneistoffes beeinflussen [4]. Die Voraussage solcher Interaktionen ist schwieriger, da sich diese nicht von den bekannten pharmakodynamischen Eigenschaften der Arzneistoffe ableiten lassen [8].

Interaktionen vor und während der Resorption

Bereits durch eine Veränderung des pH-Wertes (z.B. durch ein Antazidum) kann die Resorptionsquote weiterer Arzneistoffe verändert werden [4]. Diese Substanzen sollten mit ausreichend zeitlichem Abstand eingenommen werden [3].

Interaktionen beim epithelialen Transport

Hier kann es bei Arzneistoffen, die mittels desselben Proteins (z.B. P-Glykoprotein) transportiert werden, zu Interaktionen kommen [4].

Beispiele für Interaktionen bei der Verteilung

Klinisch relevant wird eine Konkurrenz um die Bindungsstellen der Plasmaeiweiße nur dann, wenn Arzneistoffe mit hoher Eiweißbindung, kleinem Verteilungsvolumen und geringer therapeutischer Breite beteiligt sind [4].

Eine weitere Voraussetzung ist, dass einer der Arzneistoffe im oberen Milligramm- oder Gramm-Bereich dosiert wird [4].

Beispiele sind [4]:

- nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) können Antikoagulantien verdrängen,
- Acetylsalicylsäure (ASS) kann orale Antidiabetika der Sulfonylharnstoffreihe verdrängen.

Beispiele für Interaktionen bei der Biotransformation

Es kann durch Konkurrenz um die Enzym-Bindungsstelle, Enzymhemmung oder Enzyminduktion (besonders eines Cytochrom-P-450-Enzyms) zu vermindertem oder erhöhtem Abbau kommen (Beispiele siehe Tabelle 2.2 und Tabelle 2.3) [4].

Wird ein Arzneistoff an seinem Abbau gehemmt, liegt eine Enzyminhibition vor. Die Folgen sind eine längere Halbwertszeit, erhöhte Wirkstoffkonzentration oder verstärkte Nebenwirkungen [4].

Gehemmter Arzneistoff	CYP-Inhibitor	Potentielle UAW
Simvastatin	Gemfibrozil	Rhabdomyolyse
Phenprocoumon	Tricyclische Antidepressiva	Blutungsgefahr

Tabelle 2.2: Beispiele für Enzyminhibition [4].

Bei vorhandener Enzyminduktion kommt es zur Verringerung der Plasmakonzentration und damit zur Wirkungsabnahme [4]. Für Prodrugs bedeutet eine Enzyminduktion eine Wirkungssteigerung [4].

Arzneistoff	Induzierende Arzneistoffe	Effekte
Orale Antikoagulantien	Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin	Antikoagulatorische Wirkung ↓
Glucocorticoide	Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin	Glucocorticoid-Wirkung ↓
Theophyllin	Carbamazepin, Rauchen	Antiasthmatische Wirkung ↓

Tabelle 2.3: Beispiele für Enzyminduktion [4].

Beispiele für Interaktionen bei der Ausscheidung

Azida wie Ammoniumchlorid beschleunigen die Ausscheidung schwacher Basen in gleicher Weise wie Substanzen, die den pH-Wert des Urins erhöhen

(z.B. Natriumhydrogencarbonat), die Ausscheidung schwacher Säuren [4]. Dies beruht auf der Tatsache, dass wasserlösliche Substanzen nicht rückresorbiert werden, da hierfür Lipidmembranen passiert werden müssten. Weiters handelt es sich bei zahlreichen Arzneistoffen um schwache Basen bzw. Säuren. Ihre Lipid- bzw. Wasserlöslichkeit ist vom Ionisationsgrad und damit vom pKa-Wert und dem pH-Wert des umgebenden Urins abhängig. Geladene Formen der Arzneistoffe sind wasserlöslich [9].

Die Konkurrenz um Carrier-Bindungsstellen macht man sich zur Senkung der Nephrotoxizität von Cidofovir mit Hilfe von Probenecid zu Nutze [4].

Bei Hemmung der Prostaglandinsynthese durch NSAR wird die Ausscheidung von Lithium verzögert, was einen erhöhten Lithium-Serumspiegel zur Folge hat [4].

Pharmazeutische Interaktionen

Bereits vor der Verabreichung, also außerhalb des Organismus, kann schon das Mischen von Arzneimitteln negative Veränderungen zur Folge haben [4]. Es handelt sich um chemische, physikalische und physiko-chemische Unverträglichkeiten, die negative Veränderungen der Arzneimittel zur Folge haben. Sie können auch unerkannt bleiben (larvierte Inkompatibilitäten). Als Beispiele seien zu nennen [4]:

- Komplexbildung von Aminoglykosiden und Penicillinen,
- Bildung schwer löslicher Verbindungen von kationischen Arzneistoffen (u.a. Codein) mit anionischen Tensiden (z.B. Natriumlaurylsulfat),
- Entstehung eines Niederschlags bei Mischung von Thiopental und Suxamethonium.

Wahrscheinlichkeit einer Interaktion

Folgende Faktoren begünstigen das Auftreten von Interaktionen [10][11]:

- Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite oder steiler Dosis-Wirkungskurve,
- Enzyminduktoren oder -inhibitoren,

- Gemeinsame Einnahme rezeptpflichtiger und „over the counter“ (OTC) Präparate,
- eingeschränkte Organfunktionen (Leber, Niere),
- Multimorbidität,
- hohes Alter,
- individueller Zustand des Patienten (z.B. Metabolisierer-Status) und
- Polypharmakotherapie.

Zum Thema Compliance sei anzumerken, dass eine Studie von Darnell et al. zeigte, dass die Compliance bei älteren, multimorbiden Patienten mit der Anzahl der Medikamente deutlich abnimmt und bei mehr als fünf Medikamenten gar nur bei 20 % liegt (siehe Abb. 2.1) [12].

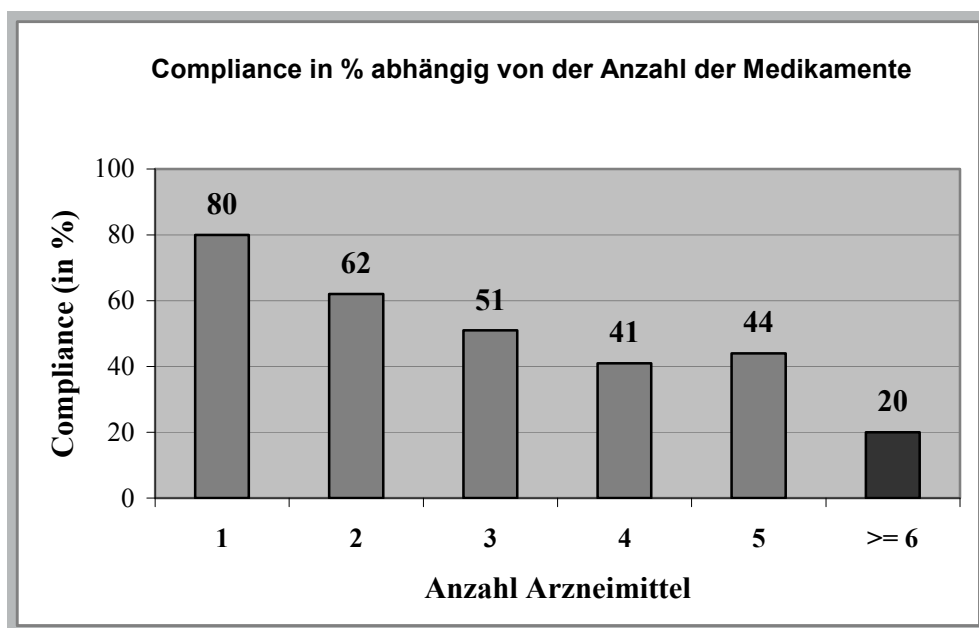


Abb. 2.1 Ergebnisse der Studie von Darnell et al.

Berechnung der Wahrscheinlichkeit einer Interaktion

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Wechselwirkung lässt sich anhand folgender Formel berechnen [13]:

$$i = (n^2 - n) : 2.$$

Die Variable i bezeichnet die Anzahl der möglichen Interaktionen zwischen zwei Medikationen, n steht für die Anzahl der Medikamente. Bei fünf gleichzeitig einzunehmenden Medikamenten sind zehn Interaktionen möglich, bei zehn bereits 45. Abbildung 2.2 verdeutlicht dies.

Eine Studie von Halkin et al. unterstreicht den Zusammenhang zwischen der Anzahl an verschriebenen Medikamenten und der Anzahl an möglichen unerwünschten Wechselwirkungen [14]: Patienten, die zwei Medikamente gleichzeitig einnahmen, zeigten zu 0,17 % schwere und zu 0,67 % moderate Interaktionen. Bei Patienten, die acht oder mehr Medikamente verordnet bekamen, traten bei 3,58 % schwere und bei 21,5 % mäßige Wechselwirkungen auf.

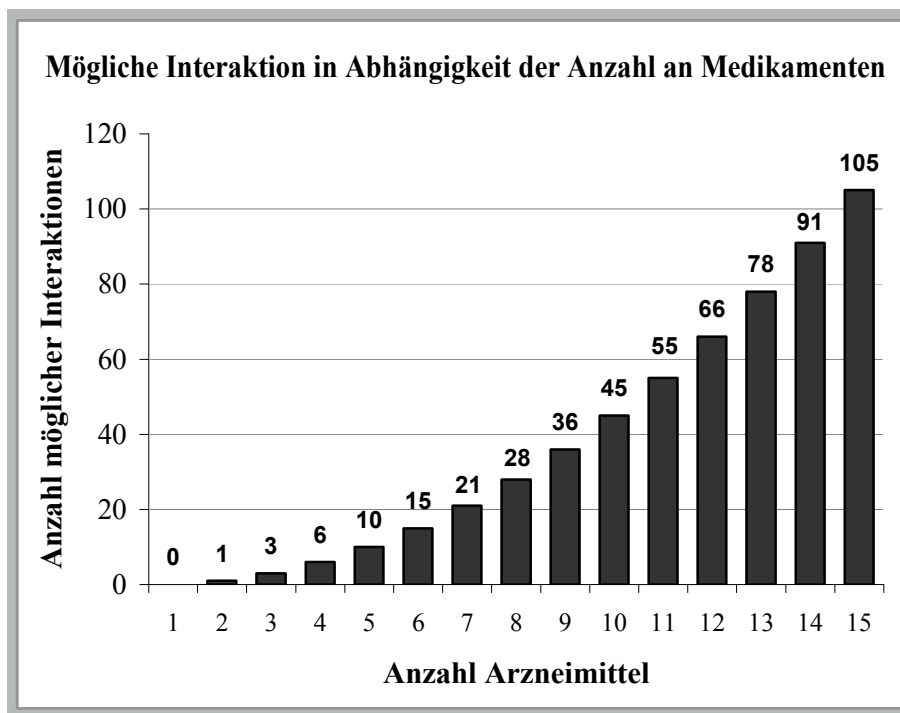


Abb. 2.2 Interaktionen anhand der Formel $i = (n^2 - n) / 2$.

Einteilung der Interaktionen nach Schweregrad

Zur Beurteilung der praktischen Bedeutung einer unerwünschten Wechselwirkung für den Patienten werden diese in Schweregrade eingeteilt.

Mit 1.11.2009 hat das ABDATA Pharma-Daten-Service, in Anlehnung an den amerikanischen Interaktionsexperten Hansten, ein neues Klassifikationssystem für die

unter anderem in deutschen Apotheken eingesetzte Interaktions-Datenbank ABDA eingeführt [15]. Die bisherige Klassifikation nach dem klinischen Schweregrad wurde durch eine Einstufung nach erforderlichen Maßnahmen ersetzt. Tabelle 2.4 zeigt eine gekürzte Übersicht über diese.

Relevanz	Klassifikation	Erläuterungen
1	kontraindiziert	schwerwiegende Folgen dokumentiert
2	vorsichtshalber kontraindiziert	Schwerwiegende Folgen auf theoretischer Grundlage
3	Überwachung / Anpassung nötig	Maßnahmen: Alternativen, zeitliche Trennung der Einnahme, Dosisanpassung etc.
4	bei Risikofaktor Überwachung / Anpassung nötig	Maßnahmen wenn bestimmte Umstände: Risikofaktoren, hohe Dosierung, lange Therapie etc.
5	vorsichtshalber überwachen	Interaktion möglich, aber bis jetzt nicht dokumentiert, nur in Einzelfällen ohne Risikofaktoren, etwas verstärkte Nebenwirkungen
6	keine Maßnahmen	keine Maßnahmen in der Regel

Tabelle 2.4: Maßnahmenorientierte Klassifikation von Interaktionen [15].

Es sei zu beachten, dass selbst Wechselwirkungen, die mit geringer klinischer Relevanz eingestuft sind, bei veränderter Nierenfunktion durchaus relevant werden können [16].

2.1.2 Beispiele für Interaktionen zwischen Arznei- und Nahrungsstoffen

Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme kann die Resorptionsgeschwindigkeit und aufgenommene Gesamtmenge des Arzneistoffs beeinflusst werden [4]. In der Regel wird die Verweildauer der Arzneistoffe im Magen verlängert, was zur Verzögerung der Resorption und des Wirkeintritts führt (siehe Tabelle 2.5).

Lipophile Wirkstoffe nimmt man günstigerweise zu oder nach fetthaltigen Mahlzeiten ein, hydrophile auf nüchternen Magen [4]. Mit dem Verzehr von gegrilltem Fleisch kommt es zur Enzyminduktion während Grapefruitsaft die Enzymaktivität von CYP3A4 im Darm hemmt [4].

Wirkstoff	Interaktion	Ausmaß der Wirkung
Bisphosphonate	Chelatbildung	Bioverfügbarkeit ↓
Ganciclovir	Resorption ↑ durch fetthaltiges Essen	Bioverfügbarkeit um 20% ↑
Indinavir	Resorption ↓ durch fetthaltiges Essen	C _{max} um 60% ↓

Tabelle 2.5: Beispiele für Interaktionen Nahrungsstoffe-Arzneistoffe [4].

Tyramin-haltige Nahrungsmittel wie z.B. Käse, Rotwein oder Schokolade sollten bei der Einnahme von nichtselektiven Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) nicht konsumiert werden, da der Tyramin Abbau gehemmt wird und die Gefahr extremer Blutdruckveränderungen besteht [4].

2.1.3 Interaktionen zwischen Arzneimitteln und Phytopharmaka

Phytopharmaka können die Wirkung von Arzneistoffen beeinflussen, indem sie beispielsweise an den Cytochrom-P450-Isoenzymen (pharmakokinetische Interaktion) oder direkt am Wirkort (pharmakodynamische Interaktion) angreifen. Es kann zu einer Induktion oder Inhibition der Expression von z.B. CYP3A4 kommen und dadurch entweder zu verminderter oder verstärkter Wirkung der entsprechenden Substrate oder zu einer verstärkten Wirkung von Hypnotika bei gleichzeitiger Einnahme beruhigender Phytopharmaka kommen [17].

Da die Auflagen für eine Zulassung von Phytopharmaka weniger streng sind, ist die Datenlage zu Interaktionen unzureichend. Die bekannten Interaktionen stammen von Fallberichten und die Mechanismen beruhen oft auf Vermutungen. Tabelle 2.6 listet einige Beispiele von Interaktionen zwischen Phytopharmaka und Arzneistoffen.

So induziert Johanniskraut die Expression von CYP3A4 [18] und führt zu einer Wirkungsabschwächung u.a. von Simvastatin, Indinavir, Midazolam und Digoxin [17]. Knoblauch beeinflusst die Thrombozyten und kann damit bei Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern zu einer erhöhten Blutungsgefahr führen [17].

Bei Gingko sind die Auswirkungen ähnliche wie bei Knoblauch. Der plättchenaktivierende Faktor (PAF) wird gehemmt, wodurch es zu einer längeren Blutungszeit kommt. Berichte deuten darauf hin, dass bei Einnahme von NSAIDs,

Antikoagulantien, Heparin und Thrombozytenaggregationshemmern Vorsicht geboten ist [17].

Phytopharmakon	Wirkung
Johanniskraut	↑ Medikamentabbau durch Induktion CYP450
	↓ Wirkspiegel z.B. Digoxin, Indinavir, Phenprocoumon, Midazolam
	Serotonerge Reaktionen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI)
Ginkgo	Hemmung Thrombozytenaggregation Blutungen mit NSAIDs, ASS
Knoblauch	↓ Serumkonzentration Cumarinen (Warfarin)
Ginseng	↓ Wirkung von Cumarinen (Warfarin)

Tabelle 2.6: Interaktionen von Phytopharmaka mit Arzneistoffen [18].

2.2 Die Niere

2.2.1 Aufbau und Funktionen der Niere

Die kleinste funktionelle Einheit der Niere bildet das Nephron. Dieses besteht aus einem Nierenkörperchen (Glomerulum) und dem Tubulusapparat [4]. Die Bestandteile des Nierenkörperchens sind das Glomerulum und die dieses umgebende Bowman-Kapsel (siehe Abb. 2.3).

Der Tubulusapparat setzt sich aus vier Abschnitten zusammen:

- Naher Tubulusanteil,
- Überleitungsstück,
- Entfernter Tubulusanteil und
- Urinsammelrohr.

Naher (proximaler) Tubulus, Entfernter (distaler) Tubulus und das Überleitungsstück werden als Henle'sche-Schleife bezeichnet.

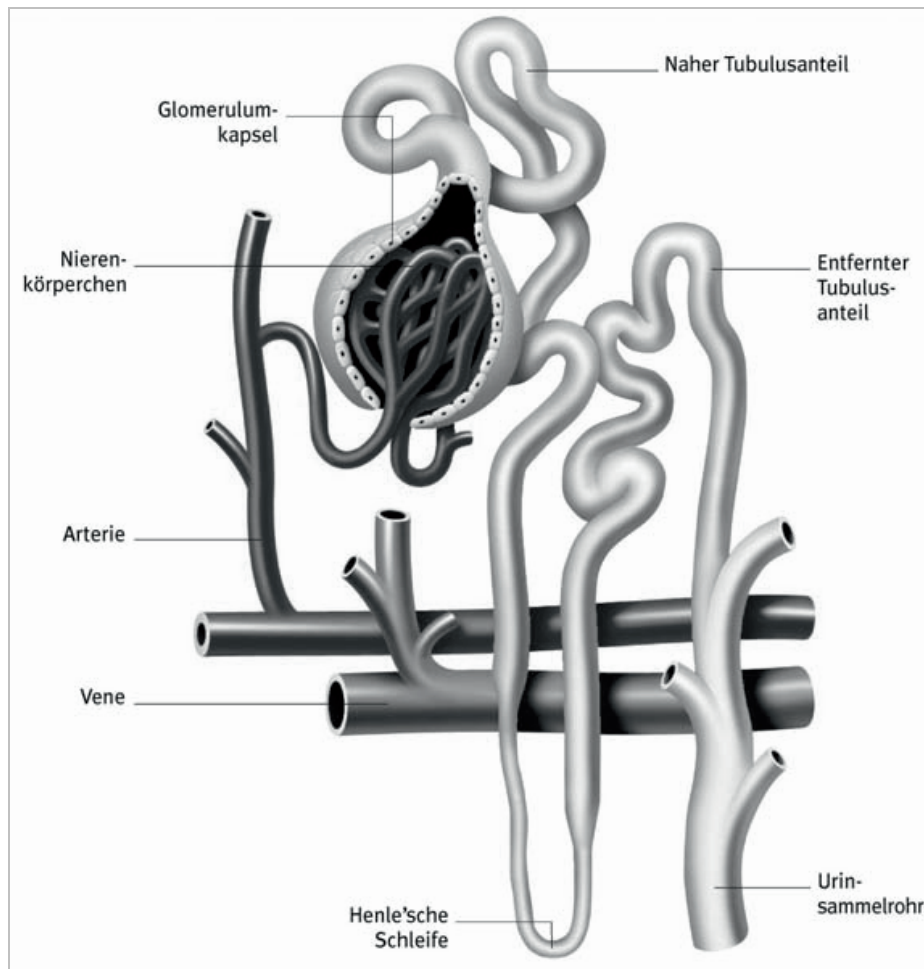


Abb. 2.3 Aufbau eines Nephrons, Quelle [19].

Die Primärharnbildung wird durch das Glomerulum gewährleistet. Da die Filtrierbarkeit von Molekülen von ihrer Molekülmasse abhängt, können diese von 5.000 bis 50.000 Da nur beschränkt und Albumine (70.000 Da) zum Beispiel nicht filtriert werden.

Der Urin, oder auch Endharn, wird aus dem Primärharn mittels Tubulus- und Sammelrohrapparat gebildet. Dafür notwendig sind Resorptions- und Sekretionsprozesse [4].

Die Tubuli sorgen dafür, dass ein Großteil gelöster Stoffe und 99 % des Wassers rückresorbiert werden [4]. So werden im proximalen Tubulus beispielsweise Glucose und Aminosäuren beinahe zur Gänze rückresorbiert, außer deren Konzentration übersteigt einen bestimmten Grenzwert [4].

Im proximalen Tubulus wird anteilmäßig mehr Natriumchlorid und Wasser rückresorbiert als im distalen Tubulus und Sammelrohr. Der Anteil an rückresorbiertem Wasser ist in der Henle-Schleife am geringsten. Wie viel Wasser rückresorbiert wird, hängt vom Bedarf des Organismus ab. Die Resorptionsrate ist also groß, wenn es erforderlich ist, mehr Wasser zu retinieren. Auf der anderen Seite ist die Resorption herabgesetzt, wenn z.B. nach großer Flüssigkeitszufuhr viel Wasser ausgeschieden werden muss [4].

In den Tubuli und Sammelrohren werden organische Säuren und Basen sezerniert. Ein Teil dieser Stoffgruppe wird in tieferen Tubulusabschnitten rückresorbiert. Von großer Bedeutung sind sowohl Sekretion als auch Resorption, da beide medikamentös beeinflusst werden können [4].

2.2.2 GFR, Creatinin und MDRD Formel

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) entspricht dem pro Zeiteinheit in sämtlichen Glomeruli abgepresstem Filtratvolumen [4]. Bei Männern beträgt sie 125 ml/min und bei Frauen 110 ml/min [4]. Es werden pro Tag also etwa 180 l Primärharn produziert [4].

Bei älteren Patienten ist die GFR aufgrund krankheitsbedingter Veränderungen an den Nieren (z.B. durch Hypertonie, Arteriosklerose) verringert [4].

Zur Bestimmung der GFR mittels der Clearance können exogene (Inulin mittels Dauerinfusion, Cr^{51} EDTA) und endogene (Creatinin) Indikatoren herangezogen werden. Anforderungen an beide sind, dass sie im Glomerulus filtrierte und im Tubulusapparat weder rückresorbiert noch sezerniert werden [4].

Creatinin wird im Muskelstoffwechsel aus Phosphocreatin gebildet. Der Plasmaspiegel hängt somit auch von der in der Muskulatur gebildeten Menge ab. Daher kann bei normalen Werten die Nierenfunktion bereits eingeschränkt sein [4].

Die GFR wird zur Bestimmung der Nierenfunktion herangezogen. Nationale und internationale Fachgesellschaften (z.B. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie) empfehlen die Anwendung einer neuen Berechnungsformel zur Abschätzung der GFR [20]. Diese Formel wurde im Rahmen der „Modification of Diet in Renal Diseases Study Group“-Studie (MDRD-Studie) validiert [20]. Zur Berechnung werden die Serumparameter Kreatinin, Albumin und Harnstoff herangezogen:

GFR (ml/min/1,73m²) = 170 x (Serumkreatinin) - 0.999 x (Serumharnstoff/2.144) - 0.170 x (Serumalbumin/10) + 0.318 x (Alter) - 0.176 x (0.761 bei Frauen) x (1.21 bei Pat. mit schwarzer Hautfarbe)

Eine verkürzte Fassung verzichtet auf die Messwerte von Albumin und Harnstoff, zeigt aber annähernd gute GFR-Estimation wie die lange MDRD-Formel:

GFR (ml/min/1,73m²) = 186 x (Serumkreatinin) - 1,154 x (Alter) - 0,203 x (0.742 bei Frauen) x (1.21 bei Pat. mit schwarzer Hautfarbe)

Die Abschätzung der GFR mithilfe der MDRD-Formel gilt als ebenso zuverlässig wie die Berechnung der Kreatininclearance aus dem 24-Stunden-Urin. Auch werden GFR-Werte < 60 ml/min mit der Formel gut abgebildet.

Aufgrund der GFR kann die Nierenfunktion in fünf Stadien eingeteilt werden (siehe Tabelle 2.7) [21].

GFR (ml/min/1,73m²)	
1	>90 normale GFR
2	60-89 gering vermindert
3	30-59 mittelgradig reduziert
4	15-29 stark vermindert
5	<15 Nierenversagen

Tabelle 2.7: Fünf Stadien der Nierenfunktionseinschränkung [21].

3 Methodik

3.1 Zielsetzung

Mit zunehmendem Alter lässt die Nierenfunktionalität bei Menschen im Allgemeinen nach. Diese Studie untersucht, welche Interaktionen bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion auftreten können. Weiters wird evaluiert, wie geeignet Interaktions-Datenbanken zur Aufdeckung von Interaktionen sind. Die zur Interaktionsprüfung verwendeten Datenbanken werden bezüglich ihrer Verwendbarkeit für die Praxis sowie auf ihren Informationsgehalt kritisch beleuchtet. Als Nicht-Ziel dieser Studie sei festzuhalten, auch das tatsächliche Auftreten der Interaktion zu prüfen.

3.2 Datenerhebung

Die Ergebnisse der Studie basieren auf einem Patientenkollektiv, welches von Anfang November 2009 bis Ende Februar 2010 im Kaiser-Franz-Josef-Spital in Wien in der Abteilung Akutgeriatrie neu aufgenommen wurde. In diesem Zeitraum wurden die Daten von 203 Patienten anonymisiert erfasst und die Medikation vor der Aufnahme analysiert.

Aus der Patientenanamnese wurden sämtliche demographische Daten (Alter, Geschlecht) sowie die Medikation zum Zeitpunkt der Aufnahme entnommen. Die Serumkreatininwerte stammen aus den Kumulativbefunden der Patienten, welche in der internen Datenbank WebOkra abgelegt wurden.

Die Daten wurden zur internen Weiterverwendung am Kaiser-Franz-Josef-Spital zunächst in eine für Erfassung bereits bestehende Datenbank eingetragen. Nur die für die weitere Auswertung dieser Studie notwendigen Daten wurden in Folge in ein MS-Excel-Dokument gespeichert.

Für jeden Patienten wurden somit neben den für die Berechnung der Nierenfunktion relevanten demographischen Daten (Alter, Geschlecht) und dem Serumkreatininwert sämtliche zum Zeitpunkt der Aufnahme verordneten Medikamente erfasst.

3.3 Ermittlung des Patientenkollektivs

Zur statistischen Auswertung wurden die Arzneistoffe der verordneten Medikamente im Austria Codex nachgeschlagen (siehe Tabelle 3.1).

Medikament	Arzneistoff laut Austria Codex
Thrombo ASS (100 mg)	ASS
Concor COR (1,25 mg	Bisoprolol
Lasix (40 mg)	Furosemid

Tabelle 3.1: Beispiel für die Zuordnung der Arzneistoffe zu den Medikamenten der Patienten

Das Alter und der Kreatininwert wurden herangezogen, um mit der MDRD-Formel die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zu berechnen. Anhand der GFR wurde die Nierenfunktion der Patienten in die fünf möglichen Stadien nach der National Kidney Foundation KDOQI™ (siehe Abschnitt 2.2.2) eingeteilt.

Um zum Patientenkollektiv dieser Diplomarbeit zu kommen, war ein weiterer Schritt notwendig. Aronoff et al. beschreiben in „Drug Prescribing in Renal Failure“ [22], bei welchen Arzneistoffen eine Anpassung aufgrund der GFR des Patienten notwendig wäre. Anhand dieser Arbeit wurden die Medikationen der Patienten nach Arzneistoffen durchsucht, die bei entsprechender Nierenfunktion einer Anpassung bedürften. Insgesamt bekamen 63 Patienten mindestens einen aufgrund der Nierenfunktion anzupassenden Arzneistoff verabreicht. Diese 63 Patienten bildeten das Kollektiv für alle weiteren Untersuchungen.

3.4 Auswertung der Interaktionen

Um die Interaktionen der verabreichten Arzneimittel zu eruieren, wurden die Medikationen mit Hilfe von den vier Online-Datenbanken

- Medis (lokal im KFJ mittels Zugangsdaten) [23],
- Clinical pharmacology (kostenpflichtig) [24],
- Micromedex Drug Reax (kostenpflichtig) [25] und
- Stockley's Drug Interactions (kostenpflichtig) [26]

auf Interaktionen geprüft.

Berücksichtigt wurden die Interaktionen abhängig von Schweregrad und Relevanz. Eine erwünschte Interaktion wurde beispielsweise nicht in die Auswertung aufgenommen. Genauso wenig berücksichtigt wurden Interaktionen, die nur als „minor“ bezeichnet wurden. Eine Ausnahme stellen die Interaktionen jener Arzneistoffe dar, die eine Anpassung bei entsprechender Nierenfunktion erforderten. Diese wurden stets in die Auswertung aufgenommen.

Es sei zu betonen, dass die in den Ergebnissen der Studie angeführten Interaktionen alle grundsätzlich auftreten können. Somit sind alle Interaktionen dieser Arbeit als grundsätzlich möglich zu betrachten.

4 Ergebnisse

4.1 Ermittlung des Patientenkollektivs

Im Rahmen der Studie wurden die Daten von insgesamt 203 Patienten der Akutgeriatrie des Kaiser-Franz-Josef-Spitals in Wien erfasst (Gesamtkollektiv).

Abbildung 4.1 zeigt einen Überblick über die Charakteristik dieser Patienten. Das Gesamtkollektiv war zum Zeitpunkt der Datenerfassung durchschnittlich 78,83 Jahre alt und zu 88,8 % weiblich.

Die glomeruläre Filtrationsrate betrug im Durchschnitt 76,1 ml/min. Dies entspricht der Stufe 2 nach der National Kidney Foundation KDOQI™ und der Stufe beinahe jedes zweiten Patienten (40,4 %). 29,1 % der Patienten hatten eine Nierenfunktion der Stufe 1 - etwas mehr als jene mit Stufe 3 (26,1 %). Die verbliebenen 4,4 % der Patienten hatten eine Nierenfunktion der Stufe 4.

Charakteristik der erfassten Patienten (Basis 203)

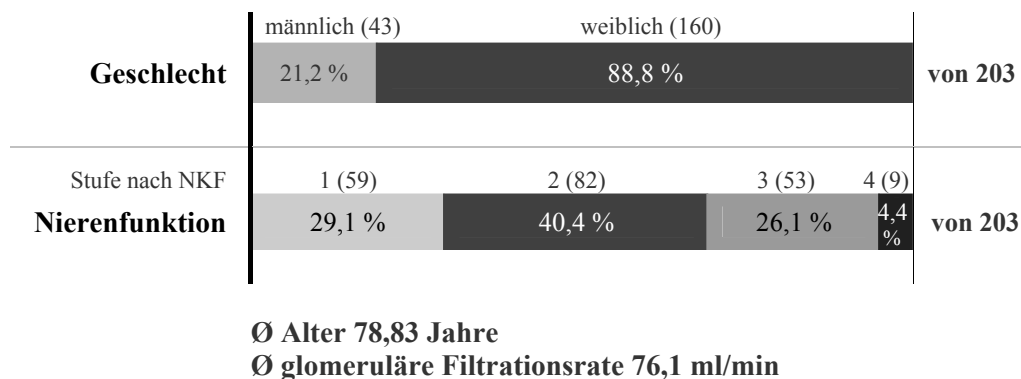


Abb. 4.1 Geschlecht und Nierenfunktion der 203 Patienten.

Abbildung 4.2 verdeutlicht die abnehmende Nierenfunktion mit zunehmendem Alter, wobei vermutlich aufgrund der eher kleineren Patientenanzahl die Werte nicht bei allen Altersgruppen wie erwartet stagnieren.

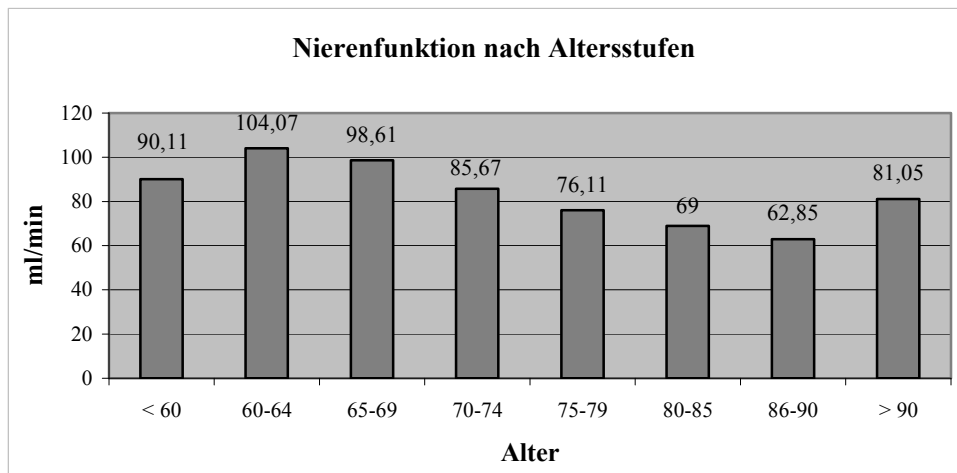


Abb. 4.2 Durchschnittliche Nierenfunktion nach Altersgruppen.

In Abbildung 4.3 wird die Ermittlung des Patientenkollektivs veranschaulicht.

Ermittlung des Patientenkollektivs

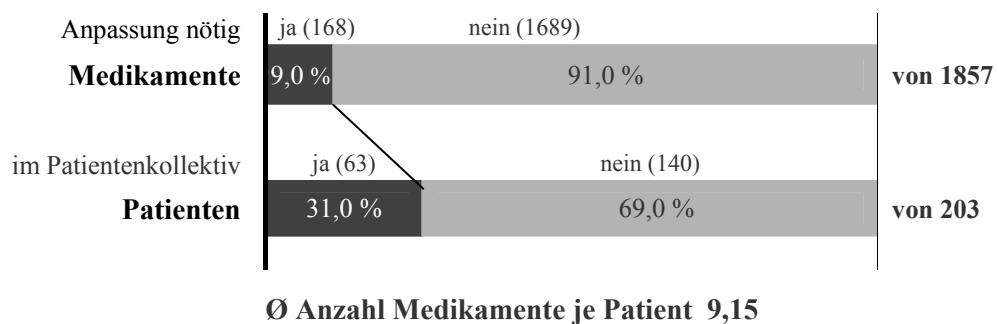


Abb. 4.3 Ermittlung des Patientenkollektivs aufgrund der anzupassenden Arzneistoffe.

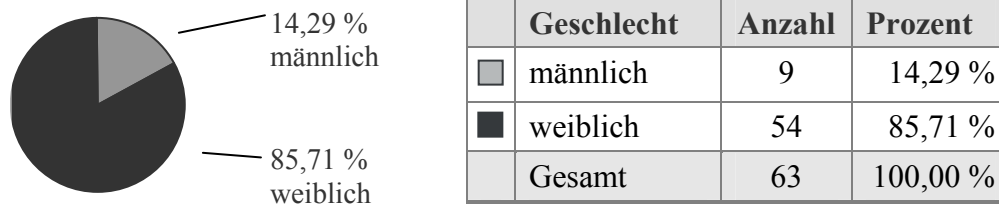
Zum Zeitpunkt der Aufnahme erhielten die Patienten insgesamt 1857 Medikamente, was einem Durchschnittswert von 9,15 Medikamenten je Patient entspricht. Von diesen 1857 Medikamenten wäre, unter Berücksichtigung der Nierenfunktion nach Aronoff et al., bei 168 Medikamenten eine Anpassung theoretisch notwendig. Da dies ein

Einschlusskriterium darstellt, ergab sich in Folge das Patientenkollektiv dieser Diplomarbeit von 63 Personen.

4.2 Das Patientenkollektiv im Detail

Eine Übersicht über die Charakteristik des Patientenkollektivs bietet Abbildung 4.4. Das Kollektiv bestand aus 54 Frauen und 9 Männern. Die Patienten waren durchschnittlich 81,83 Jahre alt. Der jüngste Patient war 57 Jahre alt, der älteste 92 Jahre. Der größte Anteil von Patienten war zwischen 80 und 89 Jahren alt (74,60 %), gefolgt von den 70 bis 79-Jährigen (12,70 %).

Welches Geschlecht haben die Patienten? (Basis 63)



Wie alt sind die Patienten? (Basis 63)

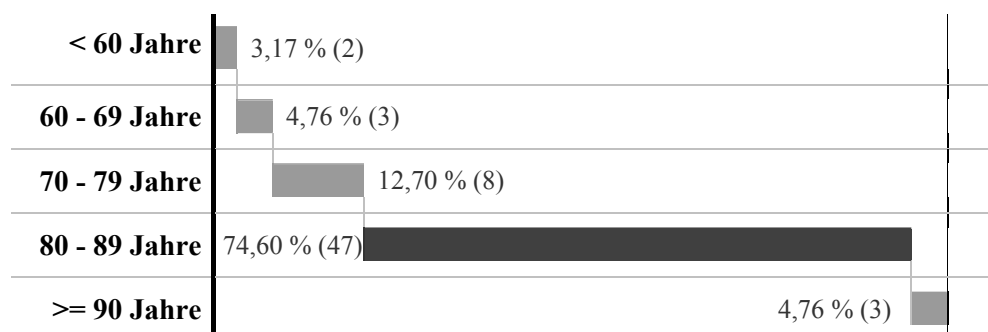


Abb. 4.4 Geschlecht und Alter der Patienten.

Die Nierenfunktion betreffend stellte sich heraus, dass die meisten Patienten eine Nierenfunktion der Stufe 3 (79,37 %) und kein Patient Stufe 1 hatten. 6,35 % der

Patienten hatten eine Nierenfunktion der Stufe 2, und 14,29 % der Patienten Stufe 4 (siehe Abb. 4.5).

📄 Nierenfunktion der Patienten nach NKF (Basis 63)

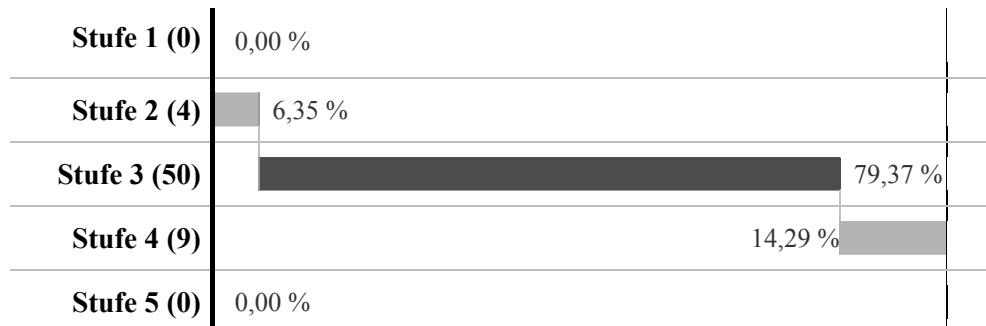


Abb. 4.5 Nierenfunktion des Patientenkollektivs.

Abbildung 4.6 bietet einen Überblick über die GFR der Patienten. Die durchschnittliche glomeruläre Filtrationsrate betrug 42,1 ml/min. Das Minimum lag bei 15,3 ml/min und das Maximum bei 76,3 ml/min.

📄 Glomeruläre Filtrationsrate der 63 Patienten

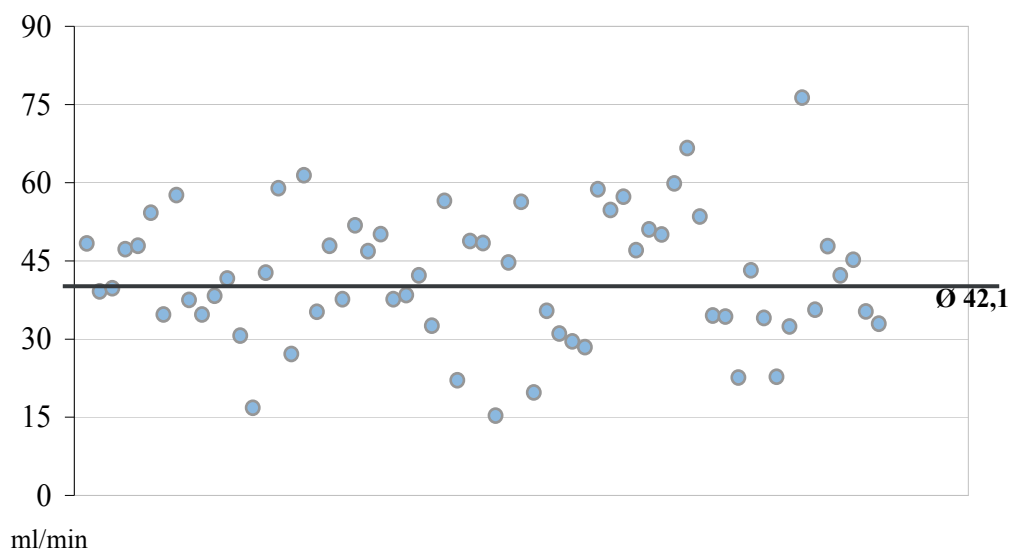


Abb. 4.6 Glomeruläre Filtrationsrate des Patientenkollektivs.

Die Patienten erhielten insgesamt 667 Medikamente zum Zeitpunkt der Aufnahme. Das ergibt im Durchschnitt 10,59 Medikamente pro Patient. Das Minimum an verordneten Medikamenten lag bei zwei und das Maximum bei 23 Medikamenten pro Patient.

Abbildung 4.7 verdeutlicht die Problematik, welche bei älteren Patienten sehr häufig anzutreffen ist: bei 98,41 % der Patienten ist von einer Polypharmakotherapie zu sprechen. Diese erhalten mindestens fünf Medikamente. Die meisten Patienten bekommen 10 bis 14 (44,44 % des Kollektivs) bzw. 5 bis 9 Medikamente (42,86 %) verabreicht. Ungefähr jeder zehnte Patient enthält mehr als 10 Medikamente (9,52 % erhielten 15 bis 19 Medikamente, ein Patient erhielt mehr als 20 Medikamente).

Anzahl der verschriebenen Medikamente der Patienten (Basis 63)

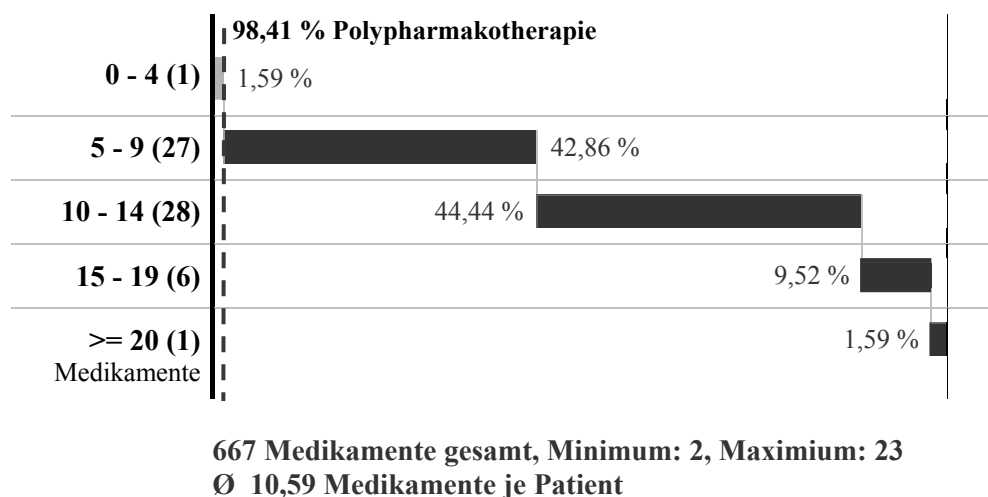


Abb. 4.7 Anzahl der verschriebenen Medikamente des Patientenkollektivs.

Infolgedessen ist es nicht verwunderlich, dass 168 (25,19 %) der 667 Medikamente, die den 63 Patienten verordnet wurden, theoretisch (nach Aronoff et. al [22]) eine Anpassung benötigen (siehe Abb. 4.8). Somit wären grundsätzlich 2,67 der durchschnittlich 10,59 verabreichten Medikamente pro Patient anzupassen.

Medikamente, die eine Anpassung benötigen

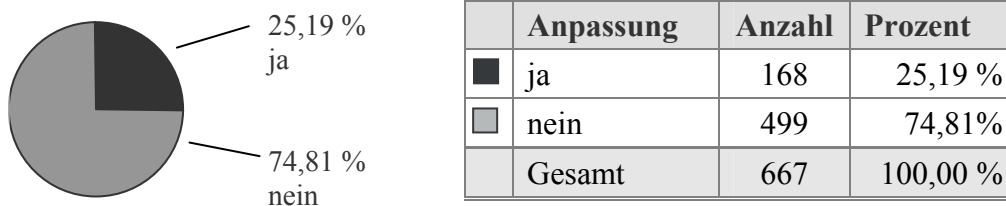


Abb. 4.8 Anteil der anzupassenden Medikamente

4.3 Arzneistoffe

Insgesamt erhielten die Patienten 560 Arzneistoffe. Eine Analyse dieser Arzneistoffe zeigt, dass 91,07 % der Arzneistoffe mindestens sieben Mal verschrieben wurden (siehe Abb. 4.9). Folglich lässt sich eine eindeutige Tendenz erkennen, welche Arzneistoffe dem Patientenkollektiv besonders häufig verordnet wurden.

Wie häufig wurden die verordneten Arzneistoffe verschrieben?

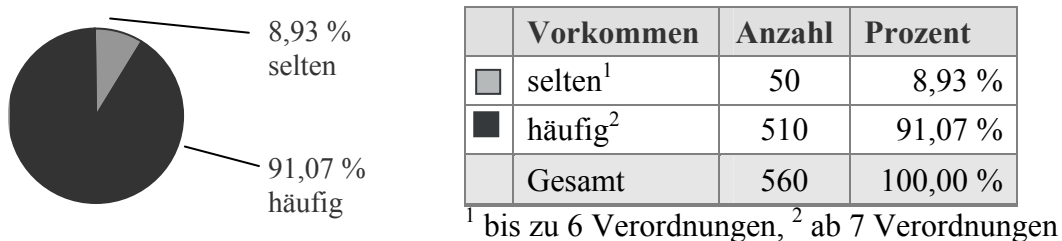


Abb. 4.9 Verordnete Arzneistoffe nach Häufigkeit

Abbildung 4.10 veranschaulicht, welche Arzneistoffe am häufigsten verabreicht wurden. Die Benennung der Arzneistoffe bzw. -gruppen erfolgte mit Hilfe des ATC-Index (amtliche deutsche Fassung 2010) [27].

Arzneistoffe nach ATC Index (Basis 560)

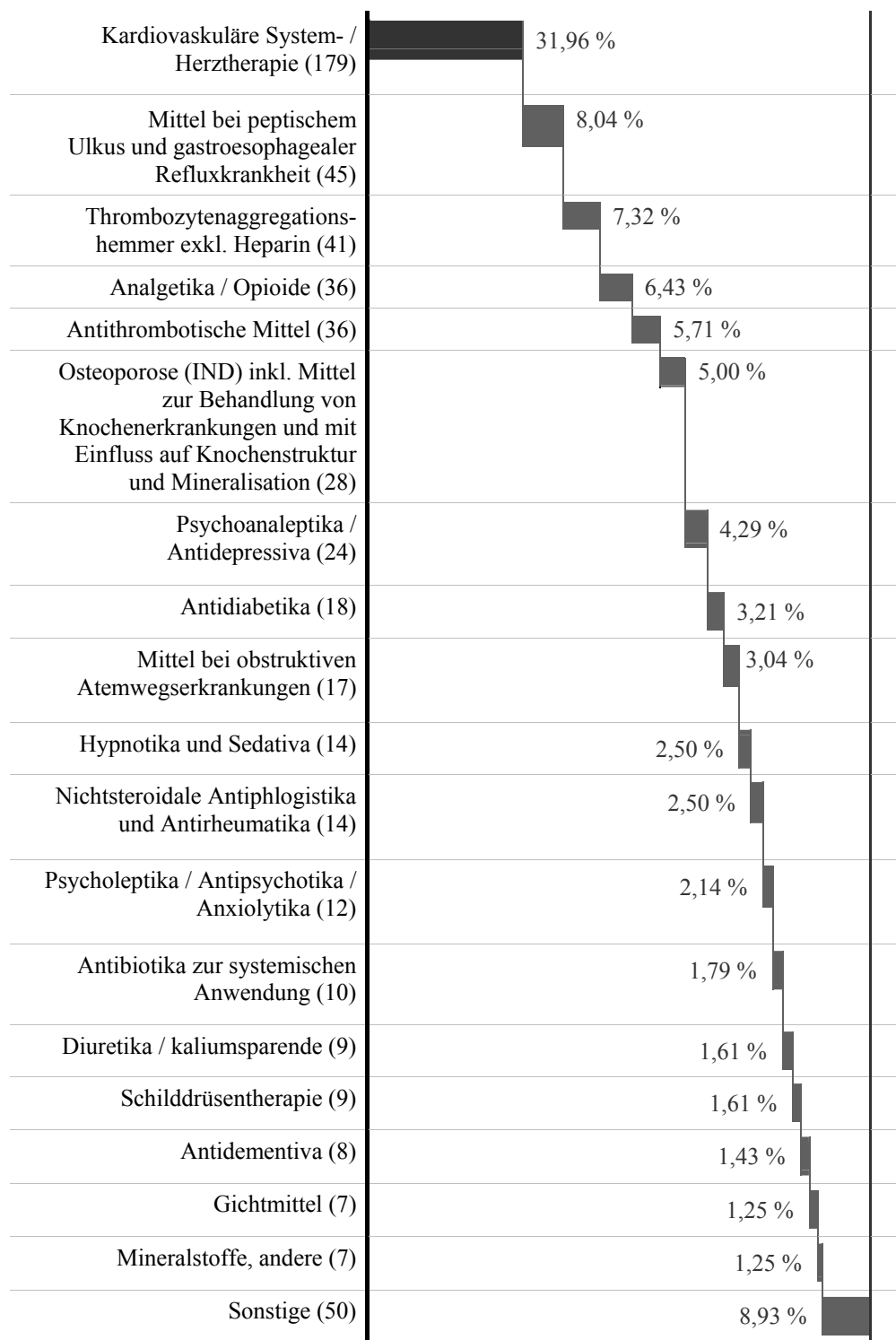


Abb. 4.10 Verordnete Arzneistoffe nach Häufigkeit.

Den mit Abstand größten Anteil nehmen Arzneistoffe ein, die zur Herztherapie eingesetzt werden (31,96 %). Danach folgen Mittel bei peptischem Ulkus und gastroesophagealer Refluxkrankheit (8,04 %) sowie Thrombozytenaggregationshemmer exkl. Heparin (7,32 %). Weiters waren Analgetika / Opioide (6,43 %) und antithrombotische Mittel (5,71 %) etwa gleich oft vertreten.

Mit etwas mehr Abstand folgen Arzneistoffe mit der Indikation Osteoporose (5,00 %) und Psychoanaleptika / Antidepressiva (4,29 %). Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen liegen etwa im Mittelfeld (3,04 %).

Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika waren mit 2,50 % genauso oft vertreten wie Hypnotika und Sedativa. 2,14 % der Arzneistoffe fallen auf Arzneistoffe der Gruppen Psycholeptika / Antipsychotika / Anxiolytika.

Beinahe gleich oft wurden Antibiotika zur systemischen Anwendung (1,79 %), Diuretika / kaliumsparende (1,61 %), Schilddrüsen Therapie (1,61 %), Antidementiva (1,43 %), Gichtmittel (1,25 %) und Mineralstoffe / andere (1,25 %) verschrieben und bilden somit die Schlusslichter der am häufigsten verschriebenen Arzneistoffe.

Die 50 sonstigen Arzneistoffe wurden mindestens einmal und höchstens sechsmal verschrieben. Tabelle 2.1 bietet eine Übersicht über diese.

Anzahl	Arzneistoff
(6)	Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen
(5)	Antiepileptika
(5)	Dopaminerge Mittel
(5)	Vitamin A und D, inkl. deren Kombinationen
(4)	Vitamin B1 (rein) und in Kombination mit Vitamin B6 und Vitamin B12
(3)	Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika / Vitamin B1 (rein) und in Kombination mit Vitamin B6 und Vitamin B12
(2)	antineoplastische Mittel / Antimetabolite
(2)	Antitussiva
(2)	Corticosteroide zur systemischen Anwendung
(2)	Immunsuppressiva
(2)	Mittel bei BPH
(2)	Kombination Psycholeptika / Antipsychotika / Psychoanaleptika / Antidepressiva
(1)	Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva
(1)	Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit
(1)	Antiphlogistika und Antirheumatika
(1)	Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen
(1)	Husten- und Erkältungspräparate
(1)	intestinale Antiphlogistika
(1)	Muskelrelaxanzien, zentral wirkende Mittel
(1)	periphere Vasodilatoren
(1)	Psychostimulanzien, Mittel für ADHD (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung) und Nootropika
(1)	Urologika / andere Urologika, inkl. Spasmolytika

Tabelle 4.1 Übersicht über die seltener verschriebenen Arzneimittel.

4.4 Interaktionen der Arzneistoffe

Die Prüfung der verschriebenen Arzneistoffe auf Interaktionen (unabhängig vom Patienten) zeigte, dass insgesamt 574 mögliche Interaktionen aufgrund der verschriebenen Medikation potentiell auftreten könnten.

Abbildung 4.11 zeigt, bei welchen Arzneistoffen bzw. Arzneistoffgruppen, geordnet nach Indikationsgebieten, am häufigsten Wechselwirkungen auftraten.

Deutlich die meisten Interaktionen traten bei Arzneistoffen mit einer Indikation für das kardiovaskuläre System (21,43 %), bei Diuretika (20,03 %) sowie antithrombotischen Mitteln / Thrombozyten-aggregationshemmer (17,42 %) auf.

Wie oft sind Arzneistoffgruppen an Interaktionen beteiligt? (Basis 574)

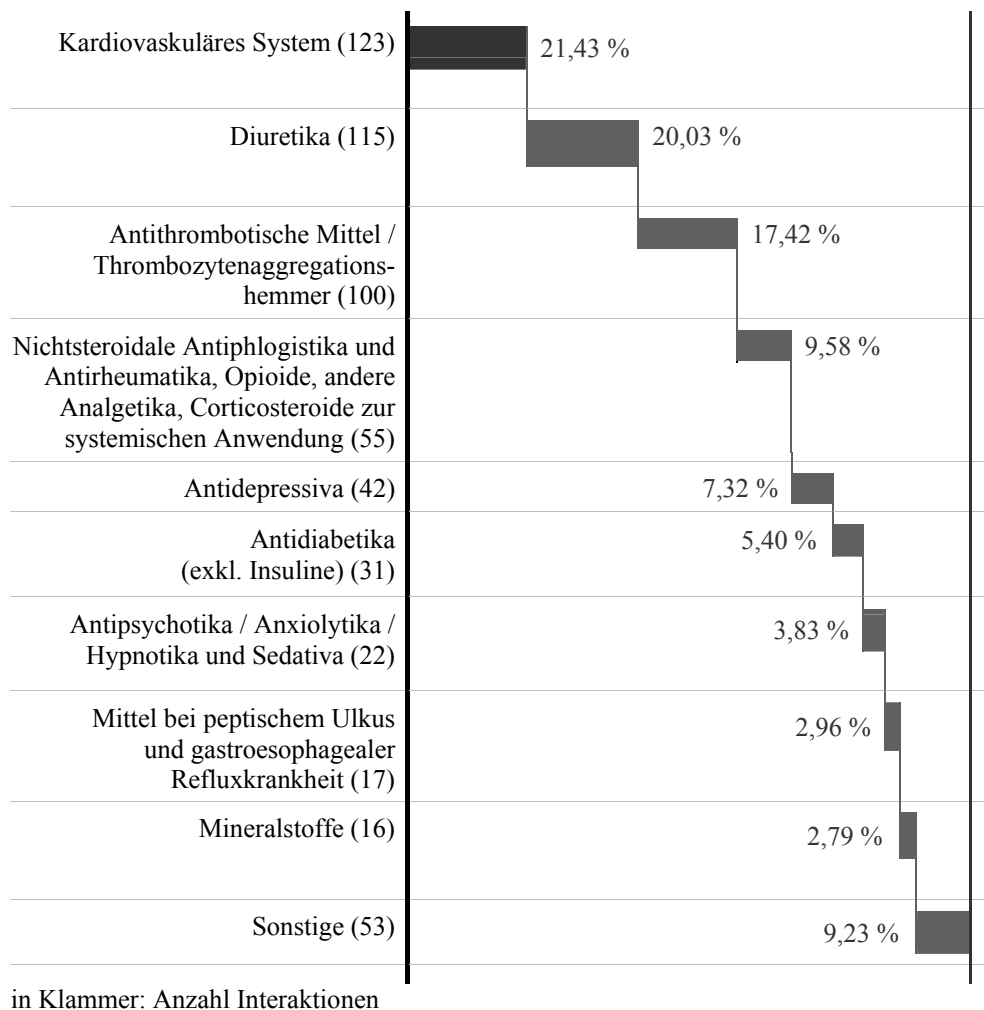


Abb. 4.11 Interaktionen nach Arzneistoffgruppen.

Etwa um die Hälfte weniger oft (9,58 %) interagierten nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Analgetika / Opioide mit anderen Arzneistoffen. Ein Viertel der Interaktionen der kardiovaskulären Mittel sind auf eine Interaktion mit

Antidiabetika (5,40 %) zurückzuführen. Weitere häufige Interaktionen waren auf Psycholeptika (3,83 %), Mittel bei peptischem Ulkus und gastroesophagealer Refluxkrankheit (2,96 %) und Mineralstoffe (2,79 %) zurückzuführen.

Zu den sonstigen Arzneistoffen zählen jene, die an maximal zehn Interaktionen beteiligt waren, wie beispielsweise Gichtmittel oder Antibiotika. Tabelle 4.2 zeigt alle sonstigen Arzneistoffe, die ebenfalls zu Interaktionen führten.

Anzahl	Arzneistoff
(10)	Gichtmittel
(7)	Schilddrüsentherapie
(7)	Antibiotika
(6)	obstruktive Atemwegserkrankungen
(5)	Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen / Antidiarrhoika
(4)	kardiovaskuläres System / Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen
(4)	Antiepileptika
(2)	Antidementiva
(2)	Mittel bei funktionellen Störungen des Darms
(2)	Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen mit Einfluss auf die Knochenstruktur und Mineralisation
(1)	antineoplastische Mittel / Antimetabolite
(1)	Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen
(1)	Muskelrelaxanzien, zentral wirkende Mittel
(1)	Immunsuppressiva

Tabelle 4.2 Sonstige an Interaktionen beteiligte Arzneistoffe.

4.5 Interaktionen je Patient

Bei den 63 Patienten registrierten die vier Datenbanken (unter Berücksichtigung des Patientenzustandes) insgesamt 279 Interaktionen.

Nach weiterer Recherche reduzierte sich diese Zahl auf 275 eigentliche Interaktionen, da die Datenbanken stets den Wirkstoff überprüfen, aber die Dosierung nicht berücksichtigen. So verursacht der Wirkstoff ASS in der Dosierung bei Thrombo-ASS® von 100 oder weniger Milligramm mit ACE-Hemmern keine Interaktionen.

Ebenso kann es sich um eine erwünschte Interaktion (verstärkte Blutdrucksenkung) handeln wie beispielsweise die Kombination von Lisinopril und Hydrochlorothiazid, welche ebenso nicht zu zählen ist.

Patienten mit und ohne Interaktion

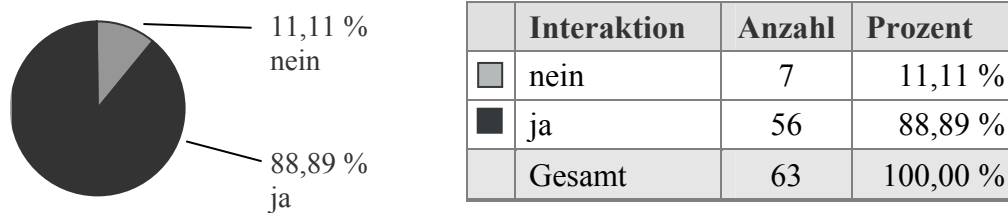


Abb. 4.12 Patienten mit und ohne Interaktion.

Von den 63 Patienten hatten nur sieben Patienten keine Interaktion (siehe Abb. 4.12). Teilt man die 275 tatsächlich möglichen Interaktionen auf alle Patienten auf, so ergeben sich im Durchschnitt mögliche 4,37 Interaktionen pro Patient.

4.6 Folgen der Interaktionen

Im folgenden Abschnitt werden die Folgen der möglichen Interaktionen erläutert.

Insgesamt wurden 259 mögliche Auswirkungen im Falle des Eintretens der Wechselwirkung gezählt. Abbildung 4.13 listet diese nach Häufigkeit.

Zunächst seien jene acht potentiellen Auswirkungen beschrieben, die mindestens zehnmal auftraten. Die häufigste Folge wäre eine verminderte diuretische und antihypertensive Wirkung (15,44 %), gefolgt von verstärkter blutgerinnungshemmender Wirkung / Blutungskomplikationen / Blutungsgefahr (10,04 %) und Gefahr einer Hypoglykämie / verstärkte blutzuckersenkende Wirkung (8,49 %).

Weiters könnten sehr häufig verstärkte Kaliumretention – Hyperkaliämie (6,95 %) und verminderte blutdrucksenkende Wirkung (6,95 %) auftreten. Erhöhte Gefahr gastrointestinaler Blutungen und ulzerogene Wirkung (5,02 %), Gefahr Hyperglykämie/verminderte blutzuckersenkende Wirkung (4,25 %) und Hypercalciämie (3,86 %) seien ebenso als häufige Folge zu nennen.

Welche Auswirkungen haben die Interaktionen? (Basis 259)

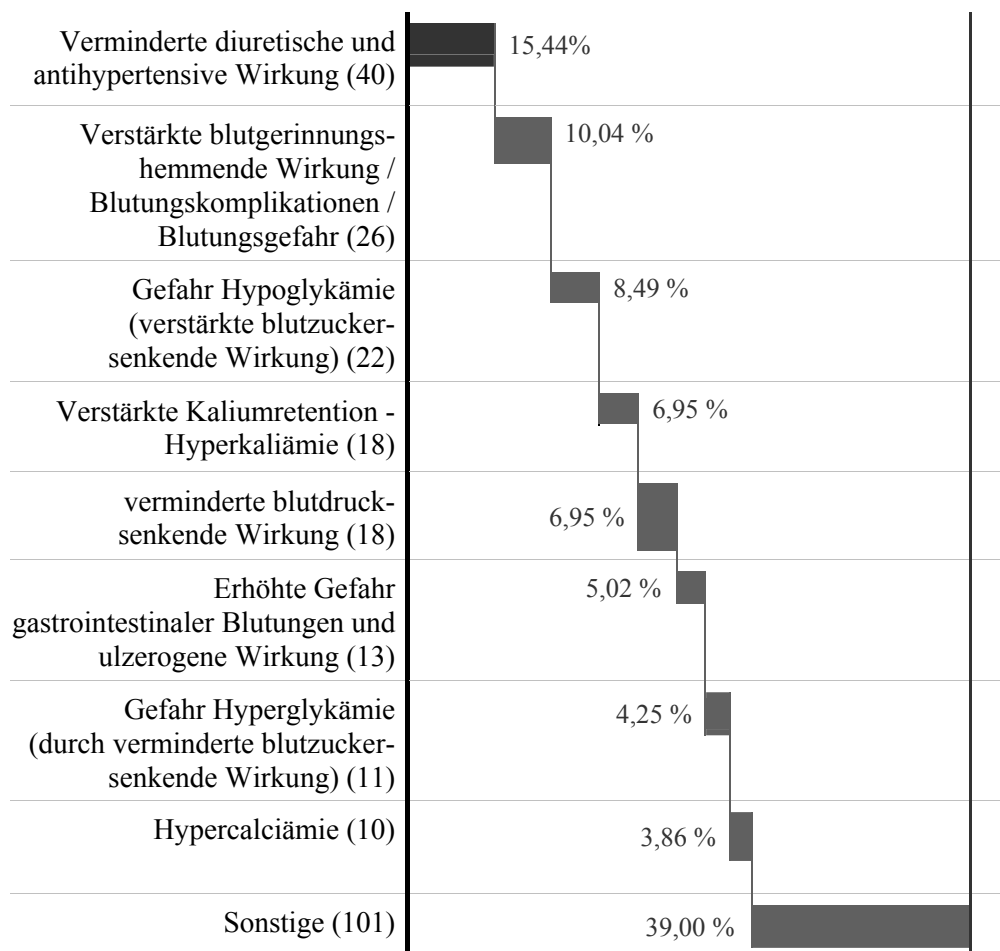


Abb. 4.13 Folgen der Interaktionen.

Unter Sonstige (39,00 %) wurden alle jene Folgen zusammengefasst, die weniger als zehnmal als mögliche Auswirkung gezählt wurden. Diese Effekte traten insgesamt 101-mal auf, aber jeweils maximal neunmal (zwei Interaktionen), achtmal (drei Interaktionen), siebenmal (eine Interaktion), fünfmal (eine Interaktion), viermal (zwei Interaktion), dreimal (vier Interaktionen), zweimal (fünf Interaktionen) und einmal (17 Interaktionen). Mit anderen Worten traten beispielsweise 17 Effekte jeweils nur einmal auf.

Tabelle 4.3 listet sämtliche Folgen, die unter Sonstiges zusammengefasst wurden. Es sei darauf hinzuweisen, dass diese ebenso sorgfältig beachtet werden sollten.

Bei der Prüfung einer Interaktion zeigte sich, dass eine Kontraindikation vorliegt. Die gemeinsame Verabreichung von Bupropion zusammen mit MAO-Hemmern einschließlich Arzneistoffen mit MAO ähnlicher Aktivität wie Linezolid ist kontraindiziert, da die Toxizität von Bupropion verstärkt und die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen erhöht wird [28]!

Anzahl	Folge
(9)	verstärkte Wirkung Herzglykoside
(9)	Bradykardie, erschwerte Überleitung am AV-Knoten
(8)	verstärkte Wirkung der Benzodiazepine möglich
(8)	verminderte blutdrucksenkende Wirkung / Gefahr Nierenfunktionsstörungen
(8)	additive / verstärkte kardiodepressive Wirkung
(7)	erhöhte Gefahr immunologischer Nebenwirkungen (Leukopenie, Hautreaktionen, Vaskulitis)
(5)	verminderte Wirkung der beta-Sympathomimetika
(4)	Serotoninsyndrom
(4)	verminderte Wirkung der Schilddrüsenhormone möglich
(3)	verminderte Wirkung der Herzglykoside möglich
(3)	verminderte kardioprotektive Wirksamkeit von Clopidogrel
(3)	verminderte Wirkung Paracetamol, Phenprocoumon (Thrombosegefahr), Amlodipin
(3)	Risiko ventrikulärer Tachykardien (TdP)
(2)	verstärkte Wirkung des Betablockers möglich
(2)	additive para-sympatolytische Effekte
(2)	Myopathien
(2)	verstärkte Bradykardie und Bronchokonstriktion möglich
(2)	verstärkte Benommenheit, Unfallrisiko erhöht
(1)	möglicherweise verstärkte Wirkung von Theophyllin
(1)	antagonistischer Effekt auf den Bronchialwiderstand
(1)	Gefahr einer Intoxikation mit Folsäure-Antagonisten
(1)	möglicherweise verstärkte UAW von Tizanidin
(1)	verstärkte Wirkung der Antidepressiva, Intoxikationsgefahr
(1)	GI - Motilität ebenfalls ↓
(1)	erhöhte Konzentration von Fentanyl (CYP2D6 durch Citalopram gehemmt)

Anzahl	Folge (Fortsetzung)
(1)	Hypotonie, Bradykardie besonders bei Therapie mit Betablockern
(1)	Sedierung ↑ , Atemdepression
(1)	Hypokalämie, Hypomagnesämie
(1)	mögliche Wirkverstärkung von Ketoprofen , CYP450 2C9 Hemmung, Verdrängung Plasmaeiweißbindung
(1)	ZNS Depression , Krampfschwelle ↓
(1)	Krampfanfallrisiko ↑ , Serotoninsyndrom, ZNS Depression
(1)	Hypocalciämie
(1)	pharmakodynamische theoretisch möglich, Antagonismus
(1)	Bupropion und Linezolid KI!
(1)	Absorption und Plasmaspiegel von Paracetamol erhöht

Tabelle 4.3 Sonstige Effekte der Interaktionen.

4.7 Wechselwirkungen mit Arzneistoffen, bei denen theoretisch eine Dosisanpassung nötig wäre

Der folgende Abschnitt beschäftigt sich mit den Interaktionen der Arzneistoffe, bei denen theoretisch aufgrund der Nierenfunktion des Patienten eine Dosisanpassung nötig wäre.

Geht man nach der Einstufung der Interaktionsdatenbanken, so wären manche dieser Interaktionen als Interaktion mit geringer klinischer Relevanz einzustufen. Diese Interaktionen könnten jedoch bei einer Nichtanpassung auf Basis der Nierenfunktion relevant werden. Als Beispiel sei eine verstärkte Wirkung bei Alprazolam und Bisoprolol aufgrund der Nierenfunktion zu nennen. Abbildung 4.14. bietet eine Übersicht über die sieben Arzneistoffe, die am häufigsten an Interaktionen beteiligt waren.

Immerhin jeweils 13-mal führen die Arzneistoffe Bisoprolol, Metformin und Clopidogrel zu Interaktionen. Es folgen als Arzneistoffe mit zumindest sieben Interaktionen Allopurinol (11), Diclofenac (10), Enalapril (9) und Lisinopril (7).

📄 Diese sieben Arzneistoffe, wo eine Dosisanpassung notwendig wäre, verursachen am häufigsten Wechselwirkungen:

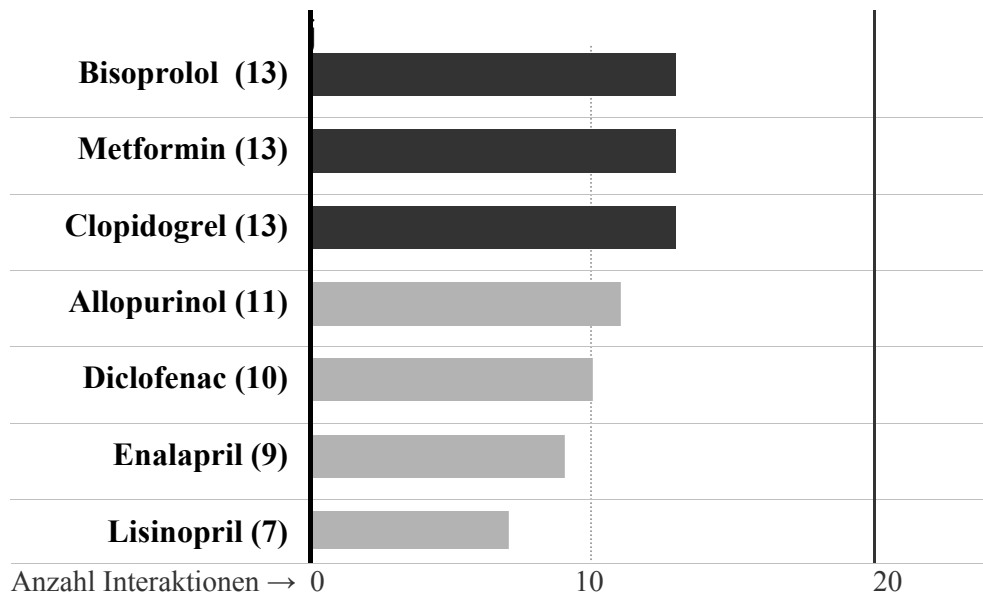


Abb. 4.14 Auflistung jener sieben anpassungsbedürftigen Arzneistoffe, die die größte Anzahl an Wechselwirkungen verursachen.

Die Folgen der Interaktionen der Top sieben sind in Tabelle 4.4 aufgeführt.

Arzneimittel	Mögliche Interaktion
Bisoprolol	verstärkte Wirkung des Betablockers
Allopurinol	erhöhte Gefahr immunologischer Nebenwirkungen (Leukopenie, Hautreaktionen, Vaskulitis)
Diclofenac	verminderte diuretische und antihypertensive Wirkung
Metformin	Gefahr Hyperglykämie / verminderte blutzuckersenkende Wirkung
Clopidogrel	Blutungsgefahr
Lisinopril	verminderte blutdrucksenkende Wirkung
Enalapril	erhöhte Gefahr immunologischer Nebenwirkungen (Leukopenie, Hautreaktionen, Vaskulitis)

Tabelle 4.4 Folgen der Top sieben Arzneimittel.

Die restlichen Arzneistoffe führen jeweils zu maximal fünf Interaktionen und sind der Tabelle 4.5 zu entnehmen.

Interaktionen	Arzneistoff
(5)	Alprazolam
(5)	Citalopram
(5)	Metoclopramid
(5)	Escitalopram
(5)	Calcium/VitD
(4)	Ramipril
(4)	Tramadol
(3)	Xipamid
(3)	Mefenaminsäure
(3)	Theophyllin
(3)	Mirtazapin
(3)	Ketoprofen
(2)	Flupentixol und Melitracen
(2)	Trospium
(2)	Naproxen
(2)	Atenolol
(1)	Moxonidin
(1)	Fenofibrat
(1)	Glibenclamid
(1)	Trimethoprim
(1)	Metamizol
(1)	Hydromorphon
(1)	Zoledronat
(1)	Leflunomid

Tabelle 4.5 Sonstige Arzneistoffe mit Dosisanpassung.

Die Folgen dieser häufigsten Interaktionen wären unter anderem verstärkte Wirkung des Betablockers, Blutungsgefahr und Gefahr einer Hyperglykämie / verminderte blutzuckersenkende Wirkung.

4.8 Fallbeispiele

Im folgenden Abschnitt werden exemplarisch die Medikationen und Interaktionen von zehn Patienten des Kollektivs näher beschrieben. Die Fallbeispiele zeigen jeweils die Medikation zum Zeitpunkt der Aufnahme und informieren über die unerwünschten Arzneimittelwechselwirkungen aufgrund der möglichen Interaktionen.

Die Informationen über die möglichen Interaktionen stammen aus den Online-Datenbanken (siehe Abschnitt 3.4). Weiters wurde überprüft, ob die Fachinformationen denselben Informationsgehalt wie die Online-Datenbanken bieten.

4.8.1 Patient 1

Daten des Patienten

Alter	87
Geschlecht	weiblich
GFR	47,9 ml/min (Stufe 3 nach NKF KDOQI)

Medikation

Medikament (5)	Arzneistoff(e) <u>Interaktion mit UAW</u>
Atacand, 16 mg	· <u>Candesartan</u>
Concor, 5 mg	· <u>Bisoprolol</u>
Molsidolat, 4 mg	· Molsidomin
Pantoloc, 40mg	· Pantoprazol
Seractil, 200 mg	· <u>Dexibuprofen</u>

Mögliche Interaktionen

Interaktion
Bisoprolol - Dexibuprofen
Candesartan - Dexibuprofen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Bisoprolol - Dexibuprofen
· Verminderte blutdrucksenkende Wirkung [29]

Candesartan - Dexibuprofen
· Verminderte blutdrucksenkende Wirkung [30]

Bei Patient 1 interagieren die Arzneistoffe Bisoprolol und Dexibuprofen sowie Candesartan und Dexibuprofen miteinander. Dexibuprofen beeinflusst Candesartan und Bisoprolol in deren Wirkung, was in einer verminderten blutdrucksenkenden Wirkung resultiert.

Dexibuprofen und andere NSAIDs können durch Hemmung der renalen Prostaglandinsynthese und Induktion einer Natrium- und Wasserretention, die antihypertensiven Effekte von Candesartan (und anderen Angiotensin-II-Rezeptor-

Antagonisten) reduzieren. Bei manchen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann die gleichzeitige Gabe von NSAIDs und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, wobei dies reversibel ist. Blutdruck und Nierenfunktion sollten daher überwacht werden [31].

NSAIDs können ebenso die antihypertensive Aktivität von Betablockern durch verschiedene Mechanismen verringern, beispielsweise über renale und periphere gefäßverändernde Wege und durch die Hemmung der Bildung vasodilatierender Prostaglandine [32].

4.8.2 Patient 2

Daten des Patienten

Alter	80
Geschlecht	männlich
GFR	56,5 ml/min (Stufe 3 nach NKF KDOQI)

Medikation

Medikament (10)	Arzneistoff(e) <u>Interaktion mit UAW</u>
Acecomb	· <u>Lisinopril</u> · <u>Hydrochlorothiazid (HCT)</u>
Acemin, 20 mg	· <u>Lisinopril</u>
Adamon Long Retard, 150 mg	· Tramadol
Amaryl, 30 mg	· <u>Glimepirid</u>
Amlodipin, 10 mg	· Amlodipin
Doxapress, 4 mg	· Doxazosin
Iterium, 1 mg	· Rilmenidin
Pantoloc, 20 mg	· Pantoprazol
Seractil, 300 mg	· <u>Dexibuprofen</u>
Urosin, 100 mg	· <u>Allopurinol</u>

Mögliche Interaktionen

Interaktion
Allopurinol - Lisinopril
Allopurinol - Lisinopril + HCT
Dexibuprofen - Lisinopril
Dexibuprofen - Lisinopril + HCT
Glimepirid - Lisinopril
Glimepirid - Lisinopril + HCT

Dieses Beispiel verdeutlicht, wie oft blutdrucksenkende Arzneistoffe, wie hier der ACE-Hemmer oder auch Diuretika, zu Interaktionen führen. In konkretem Fall ist Lisinopril für sechs Wechselwirkungen verantwortlich. Interessanter Aspekt: Der Patient erhält sowohl Lisinopril als auch eine Kombination von Lisinopril und dem

Diuretikum Hydrochlorothiazid. Somit reagieren beide Präparate mit dem Urikostatikum Allopurinol, dem NSAID Dexibuprofen und dem oralen Diabetikum Glimepirid.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Allopurinol - Lisinopril
· Erhöhte Gefahr immunologischer Nebenwirkungen (Leukopenie, Hautreaktionen) [33]
Allopurinol - Lisinopril + HCT
· Erhöhte Gefahr immunologischer Nebenwirkungen (Leukopenie, Hautreaktionen) [33]
Dexibuprofen - Lisinopril
· Verminderte blutdrucksenkende Wirkung [34] · Erhöhtes Risiko von Nierenfunktionsstörungen [34]
Dexibuprofen - Lisinopril + HCT
· Verminderte diuretische und antihypertensive Wirkung [35] · Verminderte blutdrucksenkende Wirkung [34] · Erhöhtes Risiko von Nierenfunktionsstörungen [34]
Glimepirid - Lisinopril
· Verstärkte blutzuckersenkende Wirkung [36] · Gefahr der Hypoglykämie [36]
Glimepirid - Lisinopril + HCT
· Verminderte blutzuckersenkende Wirkung (durch HCT) [37] · Verstärkte blutzuckersenkende Wirkung (durch Lisinopril) [36] · Gefahr der Hypoglykämie (durch Lisinopril) [36]

Aufgrund der Interaktion von Dexibuprofen mit Lisinopril kann es wie bei Patient 1 zu einer verminderten blutdrucksenkenden Wirkung und zu einem erhöhten Risiko von Nierenfunktionsstörungen kommen.

Eine erhöhte Gefahr immunologischer Nebenwirkungen (Leukopenie, Hautreaktionen) ist zweimal durch die Wechselwirkung von Lisinopril und einmal

durch die Wechselwirkung von HCT gegeben. Damit kann es durch zwei Präparate zu drei Wechselwirkungen kommen.

Bei Glimepirid und Lisinopril sowie Lisinopril + HCT verhält es sich gleich: Die verstärkte blutzuckersenkende Wirkung und die Gefahr der Hypoglykämie ist zweimal eine mögliche Wechselwirkung von Lisinopril. Die verminderte blutzuckersenkende Wirkung resultiert von HCT.

ACE-Hemmer können die hypoglykämischen Effekte von Insulin oder anderen antidiabetischen Mitteln verstärken, indem sie die Insulinsensitivität erhöhen. Patienten, die Antidiabetika und ACE-Hemmer gleichzeitig einnehmen, können somit hypoglykämisch werden [38][39].

Thiazid-Diuretika wiederum können die blutzuckersenkenden Effekte von Antidiabetika vermindern, indem sie den Blutzuckerspiegel erhöhen. Allerdings scheint es so, dass diese Effekte dosisabhängig sind und niedrige Dosen eingesetzt werden können [40].

Durch Thiazide induzierte Hypokaliämie kann auch zu Hyperglykämie führen. Deshalb besteht eine potentielle pharmakodynamische Interaktion zwischen Thiaziden und Antidiabetika [41].

Diuretika zeigen jedoch positive Effekte bei Patienten mit Diabetes, da sie das Schlaganfallrisiko und das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen reduzieren [42].

4.8.3 Patient 3

Daten des Patienten

Alter	76
Geschlecht	weiblich
GFR	47,8 ml/min (Stufe 3 nach NKF KDOQI)

Medikation

Medikament (14)	Arzneistoff(e) <u>Interaktion mit UAW</u>
Acemin, 5 mg	· Lisinopril
Adamon, 50 mg	· <u>Tramadol</u>
Cal-D-Vita	· Calcium · Vitamin D
Cymbalta, 30 mg	· <u>Duloxetine</u>
Dominal Forte, 80 mg	· Prothipendyl
Durogesic, 50 µg/h	· Fentanyl
Nexium, 40 mg	· <u>Esomeprazol</u>
Plavix, 75 mg	· <u>Clopidogrel</u>
Simvastatin, 20 mg	· Simvastatin
Spiriva, 18 µg	· Tiotropiumbromid
Symbicort Turbohaler	· Budesonid · Formoterol
Thrombo ASS, 100 mg	· <u>ASS</u>
Trittico Retard, 150 mg	· <u>Trazodon</u>
Xanor, 0,5 mg	· <u>Alprazolam</u>

Mögliche Interaktionen

Interaktion
ASS - Clopidogrel
Trazodon - Tramadol
Esomeprazol - Alprazolam
Clopidogrel - Duloxetine
ASS - Duloxetine
Clopidogrel - Esomeprazol
Tramadol - Duloxetine

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

ASS - Clopidogrel

· Blutungsgefahr [43]

Beide Fachinformationen gehen auf die Interaktion zwischen Clopidogrel und ASS ein. Die Wirkung von ASS auf die Thrombozytenaggregation wird durch Clopidogrel verstärkt. Eine pharmakodynamische Wechselwirkung, die das Blutungsrisiko erhöht, ist möglich. Die Kombination dieser beiden Arzneistoffe sollte daher nur mit Vorsicht erfolgen [44].

Allgemeiner formuliert kann die gemeinsame Einnahme von ASS mit anderen Arzneistoffen deren Wirkung abschwächen oder verstärken. Die Wirkung anderer Thrombozytenaggregationshemmer – wie im vorliegenden Fall Clopidogrel – wird verstärkt. Dadurch kann es zu einer verlängerten Blutungszeit kommen [45].

Allerdings zeigte zum Beispiel die CHARISMA-Studie, dass die Kombination von Clopidogrel und niedrig dosierter Acetylsalicylsäure bei Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung das Risiko für Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Tod signifikant um 12,5 % im Vergleich zu Acetylsalicylsäure allein reduziert. Das Blutungsrisiko ist bei Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung bei Kombinationstherapie (Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel) nicht erhöht [46].

Trazodon - Tramadol

· Provokation eines Serotonin-Syndroms möglich [47]

Die Interaktion zwischen Trazodon und Tramadol wäre anhand der Fachinformation von Adamon SR Kapseln® abzusehen. Es gibt Berichte über Einzelfälle des Serotonin-Syndroms bei gemeinsamer Einnahme von Tramadol und anderen serotoninen Wirkstoffen, wie zum Beispiel selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern.

Das Serotonin-Syndrom äußert sich durch Verwirrtheit, Unruhe, Fieber, Schwitzen, Ataxie, Hyperreflexie, Kyklonien und Diarrhoe. Ein Absetzen der serotoninen Substanz lässt diese Symptome rasch abklingen [48].

Esomeprazol - Alprazolam

· Erhöhte Plasmakonzentrationen der Benzodiazepine möglich [49]

Bei Esomeprazol und Alprazolam liegt folgender Fall vor: Der Wirkstoff Alprazolam wird in der Fachinformation Nexium® nicht genannt, dafür die Daten bzw. Ergebnisse für Diazepam.

In einer Placebo-kontrollierten Studie wurde Patienten Diazepam und Esomeprazol verabreicht. Das Ergebnis war eine um 81 % erhöhte AUC (Fläche unter der Blutspiegel / Zeit-Kurve), die Clearance erniedrigte sich um 45 % und die Halbwertszeit verlängerte sich von 43 Stunden auf 86 Stunden.

Allerdings traten die erhöhten Plasmaspiegel erst zwölf Stunden nach Verabreichung auf und waren somit im subtherapeutischen Bereich. Das legte den Schluss nahe, dass die Interaktion als noch (nicht?) klinisch relevant angesehen wurde.

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Omeprazol den Metabolismus von Diazepam hemmt, da es ein Cytochrom P450 (Isoenzym CYP3A und CYP2C19) Hemmer ist. Studien am Menschen deuten darauf hin, dass CYP2C19 das wichtigste Isoenzym bei dieser Interaktion ist und Esomeprazol es auch hemmt.

Bei der Kombination von Esomeprazol mit Substanzen, die über CYP2C19 metabolisiert werden, wie Diazepam, Citalopram, Imipramin, Clomipramin, Phenytoin etc., kann daher die Plasmakonzentration dieser Substanzen erhöht sein, und eine Dosisreduktion erforderlich sein. Die gleichzeitige Verabreichung von 30 mg Esomeprazol führte zu einer 45%-igen Abnahme der Clearance des CYP2C19-Substrates Diazepam [50].

Für Alprazolam sind die Informationen sehr allgemein gehalten. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Arzneimitteln, welche den Metabolismus von Alprazolam beeinflussen, können pharmakokinetische Wechselwirkungen auftreten. Substanzen mit Hemmung bestimmter hepatischer Enzyme (im besonderen Cytochrom P4503A4) können die Konzentration und Wirksamkeit von Alprazolam erhöhen. Klinische und In-vitro-Studien mit Alprazolam sowie klinische Studien mit Substanzen, die einer Alprazolam-ähnlichen Metabolisierung unterliegen, deuten auf verschiedenen starke bzw. mögliche Interaktionen zwischen Alprazolam und anderen Substanzen hin [51].

Clopidogrel - Duloxetine
· Verstärkte Wirkung der Antikoagulantien [52]

Hinweise auf Interaktionen zwischen Clopidogrel und Duloxetin sind nur in der Fachinformation von Cymbalta® zu finden. Weder bei Plavix® noch den Generika ist ein entsprechender Hinweis vorhanden.

Die gleichzeitige Anwendung von Duloxetin und Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern darf aufgrund der erhöhten Blutungsgefahr, die auf eine pharmakodynamische Interaktion zurückzuführen ist, nur mit Vorsicht erfolgen [53].

ASS - Duloxetin
· Erhöhte Gefahr gastrointestinaler Blutungen [54] · Verstärkte Wirkung der Antikoagulantien [52]

Für die Interaktion zwischen ASS und Duloxetin gilt gleiches wie bei Clopidogrel und Duloxetin.

Clopidogrel - Esomeprazol
· Wirkung von Clopidogrel vermindert [55]

Während man in der Fachinformation von Nexium® keine Angaben zur Interaktion mit Clopidogrel findet, werden diese bei Clopidogrel sehr ausführlich beschrieben.

Clopidogrel wird teilweise über CYP2C19 zu seinem aktiven Metaboliten verstoffwechselt. Hemmt nun ein Arzneistoff dieses Enzym, kommt es zu einer geringeren Konzentration des aktiven Metaboliten und damit zu verringerter Wirkung. Mit Clopidogrel gemeinsam verabreichte Protonenpumpenhemmer sind für eine CYP2C19 Hemmung, wenn auch nicht alle gleich stark, verantwortlich. Daher sollte eine gleichzeitige Einnahme vermieden werden, wenn sie nicht unbedingt nötig ist.

Ein weiterer interessanter Aspekt am Rande ist, dass bisher nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vorliegen. Clopidogrel sollte also mit Vorsicht angewendet werden [44].

Tramadol - Duloxetin
· Provokation eines Serotonin-Syndroms möglich [47]

Die gleichzeitige Einnahme von zwei oder auch mehr zentral dämpfenden Mitteln (z.B. Antidepressiva und Opioide) kann zu erhöhter Benommenheit und reduzierter Aufmerksamkeit führen. Die Folge ist ein erhöhtes Unfallrisiko im Verkehr und bei der Bedienung von Maschinen [56].

In einer spanischen Studie über zehn Jahre zu Straßenverkehrsunfällen wurden die Blutproben von verstorbenen Fahrern analysiert. Dabei wurde festgestellt, dass Benzodiazepine am häufigsten gefunden wurden. Weitere Arzneistoffe waren Antidepressiva, Analgetika, Antiepileptika, Barbiturate und Antihistaminika [57].

Auch die zweite Interaktion von Tramadol, die das gleiche Ergebnis haben könnte, lässt sich aus der Fachinformation von Adamon® ablesen. Tramadol kann das Anfallspotential von selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern und anderen Medikamenten, die die Krampfschwelle senken, erhöhen. Über Einzelfälle eines Serotonin-Syndroms wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol und anderen serotoninergeren Wirkstoffen berichtet [58].

4.8.4 Patient 4

Daten des Patienten

Alter	81
Geschlecht	weiblich
GFR	38,4 ml/min (Stufe 3 nach NKF KDOQI)

Medikation

Medikament (9)	Arzneistoff(e) <u>Interaktion mit UAW</u>
Concor Cor, 2,5 mg	· Bisoprolol
Lasix, 40 mg	· <u>Furosemid</u>
Lendorm	· Brotizolam
Marcoumar, 3 mg	· <u>Phenprocoumon</u>
Mexalen, 500 mg	· <u>Paracetamol</u>
Neurotop Retard, 300 mg	· <u>Carbamazepin</u>
Norvasc, 5 mg	· <u>Amlodipin</u>
Pantoloc, 40 mg	· <u>Pantoprazol</u>
Thrombo ASS, 100 mg	· <u>ASS</u>

Mögliche Interaktionen

Interaktion
ASS - Phenprocoumon
Paracetamol - Phenprocoumon
Paracetamol - Carbamazepin
Phenprocoumon - Carbamazepin
Amlodipin - Carbamazepin
ASS - Furosemid

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

ASS - Phenprocoumon
· Verstärkte blutgerinnungshemmende Wirkung [28]
· Gefahr von Blutungskomplikationen [28]

Phenprocoumon - Carbamazepin
· Verminderte Wirkung der Antikoagulantien (Thrombosegefahr) [61]

Paracetamol - Phenprocoumon

- Verstärkte blutgerinnungshemmende Wirkung [59]
- Blutungsgefahr [59]

Paracetamol - Carbamazepin

- Verminderte Wirksamkeit und erhöhte Toxizität von Paracetamol möglich [60]

Amlodipin - Carbamazepin

- Verminderte Wirkung von Nifedipin und Derivaten [62]

ASS - Furosemid

- Verminderte diuretische Wirkung und antihypertensive Wirkung [63]

Bei neun Medikamenten kommt es hier zu beinahe genauso vielen (acht) Interaktionen. Phenprocoumon ist an vier - somit der Hälfte - Interaktionen beteiligt, Carbamazepin immerhin an dreien.

Sowohl in der Fachinformation von Marcoumar® als auch in der von Thrombo-ASS® wird auf die verstärkte Blutungsgefahr hingewiesen.

Phenprocoumon hat eine blutgerinnungshemmende Wirkung, die durch andere Arzneistoffe verstärkt und vermindert werden kann. Bei Patienten, die Phenprocoumon einnehmen und bei denen eine zusätzliche medikamentöse Therapie begonnen oder beendet wird, sollte man die Thromboplastinzeit überwachen. Das Ziel dieser Kontrolle ist es, mögliche Interaktionen, die zu erhöhter Blutungsneigung führen können, frühzeitig zu erkennen. Eine gleichzeitige Einnahme von NSAIDs führt zu einem erhöhten Blutungsrisiko und sollte daher vermieden werden. Acetylsalicylsäure und andere Salicylate verdrängen Phenprocoumon aus der Plasmaeiweißbindung, verstärken zusätzlich die Blutungsneigung durch Wirkung auf die Thrombozyten und erhöhen damit die Gefahr gastrointestinaler Blutungen [64].

Wird Acetylsalicylsäure gemeinsam mit anderen Arzneistoffen eingenommen, kann dies zu einer Verstärkung oder Abschwächung der Wirkung führen. Verstärkt wird die Wirkung gerinnungs- und thrombozytenaggregationshemmender Arzneistoffe wie zum Beispiel Warfarin und anderer Cumarinderivate [45].

Auf Paracetamol wird in der Fachinformation von Marcoumar® nicht eingegangen, dafür in der von Mexalen® auf Antikoagulantien.

Wird Paracetamol öfters und länger als eine Woche eingenommen, wird die Wirkung von Antikoagulantien verstärkt. Die gelegentliche Einnahme hat keine Auswirkungen [65].

Die Informationen zur Interaktion zwischen Carbamazepin und Paracetamol sind knapp, oder gar nicht vorhanden. Es besteht kein Hinweis auf diese Interaktion beim Präparat Neurotop® [66]. Bei Mexalen® findet sich der kurze Hinweis, dass die Folge einer gleichzeitigen Einnahme von Arzneistoffen wie z.B. Antiepileptika, eine Leberschädigung sein kann. Der Grund dafür ist, dass Antiepileptika zu einer Leberenzyminduktion führen [65].

Für Carbamazepin und Phenprocoumon gilt, wie bereits erwähnt, dass die gerinnungshemmende Wirkung von Phenprocoumon durch andere Arzneistoffe verstärkt oder vermindert werden kann. Die verminderte Wirkung beruht auf der Induktion mikrosomaler Enzyme [64].

Auch bei der Fachinformation Neurotop retard® wird angegeben, dass die Enzyminduktion in der Leber eine abgeschwächte Wirkung anderer Arzneistoffe zur Folge hat, wie dies zum Beispiel bei oralen Antikoagulantien (Cumarinderivaten) der Fall ist [66].

Für Amlodipin und Carbamazepin gilt, dass zur bekannten Abschwächung der Wirksamkeit anderer Arzneistoffe durch Leberenzyminduktion noch ein weiterer Effekt hinzukommt. Die Metabolisierung von Carbamazepin wird durch Calcium-Antagonisten wie zum Beispiel Verapamil und Diltiazem gehemmt. Die Folge ist eine erhöhte Plasmakonzentration von Carbamazepin [66].

Laut der Fachinformation von Norvasc® wiederum liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor [67] Seretide Diskus forte 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm - einzeldosiertes Pulver zur Inhalation Dezember 2010. [68]. Allerdings wird dennoch darauf hingewiesen, dass Amlodipin gemeinsam mit CYP3A4-Induktoren mit Vorsicht angewendet werden sollte, da es zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen könnte [67] Seretide Diskus forte 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm - einzeldosiertes Pulver zur Inhalation Dezember 2010. [68].

Bei Thrombo-ASS® und Lasix® verhält es sich so, dass die Acetylsalicylsäure die Wirkung anderer Arzneistoffe verstärken oder abschwächen kann. Die Wirkung von Schleifendiuretika wie Furosemid wird abgeschwächt [45].

In der Fachinformation von Lasix ® ist die Wechselwirkung insofern allgemeiner formuliert, als dass NSAIDs die blutdrucksenkende Wirkung von Furosemid vermindern und bei dehydrierten Patienten zu akutem Nierenversagen führen können [69]. NSAIDs vermindern die diuretische Wirkung von Schleifendiuretika, da diese die Natriumausscheidung hemmen. Der blutdrucksenkende Effekt wird abgeschwächt, da die Wirkung von Furosemid zum Teil durch Prostaglandine vermittelt wird. Als Ursache wird die Hemmung der Synthese der Prostaglandine durch NSAIDs vermutet [56]

4.8.5 Patient 5

Daten des Patienten

Alter	80
Geschlecht	weiblich
GFR	32,5 ml/min (Stufe 3 nach NKF KDOQI)

Medikation

Medikament (9)	Arzneistoff(e) <u>Interaktion mit UAW</u>
Axura, 10 mg	· Memantin
Cosaar, 50 mg	· Losartan
Cymbalta, 30 mg	· Duloxetin
Digimerck, 0,07 mg	· <u>Digitoxin</u>
Lasix, 40 mg	· <u>Furosemid</u>
Marcoumar	· <u>Phenprocoumon</u>
Modasomil, 3 mg	· Modafinil
Pantoloc, 40 mg	· <u>Pantoprazol</u>
Parcodin	· Dihydrocodein

Mögliche Interaktionen

Interaktion
Phenprocoumon - Pantoprazol
Digitoxin - Furosemid

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Phenprocoumon - Pantoprazol
· Verstärkte Wirkung der Antikoagulantien [70]

Klinische Pharmakokinetikstudien ergaben bei gemeinsamer Gabe von Phenprocoumon oder Warfarin keine Wechselwirkungen. Dennoch sind wenige Einzelfälle aufgetreten, bei denen eine Änderung der Prothrombinzeit / INR auftrat. Daher wird die Überwachung der Prothrombinzeit / INR zu Beginn, am Ende und während unregelmäßiger Anwendung von Pantoprazol empfohlen [71].

Digitoxin - Furosemid
· Verstärkte Wirkung der Herzglykoside, Gefahr einer Herzglykosid-Intoxikation [72]

Zu Digitoxin allgemein wird empfohlen, jedes zusätzliche Medikament als potentiellen Interaktionspartner anzusehen und den Digitoxin-Serum-Spiegel zu kontrollieren. Arzneistoffe, die das Elektrolytgleichgewicht beeinflussen (z.B. Diuretika), steigern die Wirkung von Digitoxin [73]. Die Ursache findet man in der Fachinformation von Lasix®. Unter einer Therapie mit Furosemid entwickelt sich eine Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie. Daraus resultieren eine erhöhte Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Herzglykosiden sowie ein erhöhtes Risiko für Kammerarrhythmien (inklusive Torsades de pointes) [69].

4.8.6 Patient 6

Daten des Patienten

Alter	76
Geschlecht	weiblich
GFR	76,3 ml/min (Stufe 2 nach NKF KDOQI)

Medikation

Medikament (14)	Arzneistoff(e) <u>Interaktion mit UAW</u>
Enalapril San/HCT, 20 mg	· <u>Enalapril</u> · <u>Hydrochlorothiazid (HCT)</u>
Fosamax, 70 mg	· Alendronat
Glucophage, 1000 mg	· <u>Metformin</u>
Kombi-Kalz	· <u>Calcium</u> · Vitamin D
Motrim, 200 mg	· Trimethoprim
Neurontin, 300 mg	· Gabapentin
Nexium, 40 mg	· Esomeprazol
Novalgin, 300 mg	· Metamizol
Novomix 30 Flexpen	· <u>Insulin aspart</u>
Saroten, 10 mg	· Amitryptilin
Simvastatin, 40 mg	· Simvastatin
Thrombo ASS, 100 mg	· <u>ASS</u>
Urbason, 4 mg	· <u>Methylprednisolon</u>
Urbason, 40 mg	· <u>Methylprednisolon</u>

Mögliche Interaktionen

Interaktion
Metformin - Enalapril/HCT
Metformin - ASS
HCT - ASS
Metformin - Methylprednisolon
ASS - Methylprednisolon
Methylprednisolon - Insulin aspart
Calcium - HCT

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Metformin - Enalapril/HCT

- Verstärkte blutzuckersenkende Wirkung (Gefahr der Hypoglykämie) [74]
- Verminderte blutzuckersenkende Wirkung [75]

Metformin interagiert mit beiden Wirkstoffen des Kombinationspräparates Enalapril / HCT. Studien lassen darauf schließen, dass die gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und sowohl oralen Antidiabetika als auch Insulinen den Blutzuckerspiegel bis hin zu einer Hypoglykämie verstärkt senken. Besonders häufig kommt dies bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor und auch in den ersten zwei Wochen einer Therapie mit dieser Kombination.

Für Hydrochlorothiazid gilt, genauso wie für Enalapril, dass es Auswirkungen auf die Glukosetoleranz hat. Für orale Antidiabetika und Insulin kann daher eine Dosisanpassung erforderlich sein [76].

Metformin - ASS

- Verstärkte blutzuckersenkende Wirkung (Gefahr einer Hypoglykämie) [77]

Bei der registrierten Interaktion (Medis-Fachinformation) von Metformin mit ASS liegt ein Beispiel für eine widersprüchliche Angabe seitens der Datenbank im Vergleich mit den Fachinformationen vor.

Acetylsalicylsäure kann bei gleichzeitiger Verabreichung die Wirkung anderer Arzneistoffe abschwächen oder verstärken. Im Allgemeinen wird die blutzuckersenkende Wirkung von Sulfonylharnstoffen verstärkt [45]. Metformin zählt allerdings zu den Biguaniden und nicht zu den Sulfonylharnstoffen.

Weiters dürfte die verstärkte blutzuckersenkende Wirkung nur durch hohe Acetylsalicylsäure-Dosen und Verdrängung von Sulfonylharnstoff aus seiner Plasmaproteinbindungsstelle verursacht werden [78]. Das Präparat Thrombo-ASS enthält allerdings keine hohe Dosierung von Acetylsalicylsäure.

Prüft man mit der Datenbank Stockley's drug interactions, können Acetylsalicylsäure und andere Salicylate den Blutzuckerspiegel senken. Aber nur hohe Dosen haben, bei

Patienten die auch Antidiabetika nehmen, im Vergleich zu niedrigen einen relevanten Effekt.

HCT - ASS

· Verminderte diuretische und antihypertensive Wirkung [35]

Dass die gleichzeitige Einnahme von ASS mit anderen Arzneimitteln zur Verstärkung oder Abschwächung der Wirkung führen kann, wurde schon erwähnt. Die Wirkung von Schleifendiuretika (z.B. Furosemid) wird abgeschwächt [45].

Genauer findet man in der Literatur. Da NSAIDs die Natriumausscheidung hemmen, vermindern diese die diuretische Wirkung von Thiaziden, Schleifendiuretika und Kalium sparenden Diuretika [56].

Metformin - Methylprednisolon

· Verminderte blutzuckersenkende Wirkung (Gefahr einer Hyperglykämie) [79]
--

Eine Kombination, bei der besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind, betrifft Metformin und Glukokortikoide (Methylprednisolon) sowohl zur systemischen als auch lokalen Anwendung. Glukokortikoide besitzen eine hyperglykämische Aktivität. Es empfiehlt sich, den Blutzuckerspiegel vor allem zu Beginn der Therapie in kürzeren Abständen zu messen. Ferner ist die Dosis während und nach eventuellem Absetzen wieder anzupassen [80]. Die blutzuckersenkende Wirkung kann also durch Methylprednisolon vermindert werden [81].

ASS - Methylprednisolon

· Verstärkte ulzerogene Wirkung [45] [81]
· Intestinale Blutungen [82]

Das Risiko einer Magen-Darm-Blutung ist bei gemeinsamer Einnahme von Glucocortikoiden (Methylprednisolon) und Acetylsalicylsäure erhöht [45]. Den gleichen Hinweis gibt die Fachinformation von Urbason®: Methylprednisolon kann in Verbindung mit NSAIDs zu gastrointestinalen Ulzerationen und Blutungen führen [81].

Im Fall von Urbason® ist die Information allgemein gehalten. Es wird in der Fachinformation nur erwähnt, dass die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika vermindert werden [81].

Methylprednisolon - Insulin aspart
· Verminderte blutzuckersenkende Wirkung (Gefahr einer Hyperglykämie) [83]

Bei NovoMix® geht man genau auf bestimmte Arzneistoffgruppen ein und listet unter anderem auf, dass Glucocorticoide die benötigte Insulinmenge erhöhen. Weiters wird angeführt, dass einige Arzneistoffe mit dem Glucose-Metabolismus interagieren [84].

Calcium - HCT
· Hypercalcämie [85]

Die gemeinsame Einnahme von Hydrocholorthiazid und einem Calciumpräparat kann zu einer Hypercalcämie führen, da Thiazid-Diuretika die Ausscheidung von Calcium reduzieren. Die Dosis von Calcium sollte angepasst werden bzw. vorher der Calciumspiegel im Serum kontrolliert werden [76].

4.8.7 Patient 7

Daten des Patienten

Alter	85
Geschlecht	weiblich
GFR	34,0 ml/min (Stufe 3 nach NKF KDOQI)

Medikation

Medikament (11)	Arzneistoff(e) <u>Interaktion mit UAW</u>
Atacand, 8 mg	· Candesartan
Buronil, 25 mg	· Melperon
Canesten	· Clotrimazol
Digimerck, 0,1 mg	· <u>Digitoxin</u>
Euthyrox, 100 µg	· <u>Levothyroxin</u>
Nexium, 40 mg	· Esomeprazol
Norvasc, 5 mg	· Amlodipin
Novalgin, 10 ml	· Metamizol
Wellbutrin XR Retard, 150 mg	· <u>Bupropion</u>
Zoldem, 10 mg	· <u>Zolpidem</u>
Zyvoxid, 600 mg	· <u>Linezolid</u>

Mögliche Interaktionen

Interaktion
Digitoxin - Levothyroxin
Bupropion - Linezolid
Bupropion - Zolpidem

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Digitoxin - Levothyroxin
· Verminderte Wirkung der Herzglykoside möglich [86]

Die Fachinformationen halten sich sehr kurz bezüglich dieser Wechselwirkung und sie ist auch nicht in jeder erwähnt. Dass die Digitaliswirkung verringert werden kann, ist allerdings doch nach etwas Suchen herauszufinden [87]. Bekannt ist diese

Wechselwirkung auch im Veterinärbereich. Levothyroxin kann die Wirkung der Herzglykoside Digoxin und Digitoxin vermindern [88].

Bupropion - Linezolid
· Kontraindikation (Bupropion plus MAO-Hemmer inkl. MAO-Hemmer ähnlicher) [28]

Die Kombination dieser Arzneistoffe ist kontraindiziert, da MAO-Hemmer die katecholaminergen Stoffwechselwege auf andere Weise als Bupropion verstärken. Die gleichzeitige Anwendung erhöht die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen [89].

Linezolid ist ein reversibler, nicht selektiver Hemmer der Monoaminoxidase (MAO-Hemmer). Da nur wenige Daten aus Interaktionsstudien und auch zur Sicherheit von Linezolid bei gleichzeitiger Medikation vorliegen, die ein Risiko der MAO-Hemmung mit sich bringen, wird Linezolid für die Anwendung bei solchen Fällen nicht empfohlen. Es sei denn, eine entsprechende Überwachung des Patienten ist möglich [90].

Bupropion - Zolpidem
· verminderte Aufmerksamkeit (Folge erhöhtes Unfallrisiko) [91]

Bei gleichzeitiger Anwendung von Zolpidem mit anderen zentral dämpfenden Arzneistoffen ist Vorsicht geboten. Kombinationen mit Arzneistoffen u.a. der Gruppen Antipsychotika (Neuroleptika), Hypnotika, Anxiolytika / Sedativa, kann zu einer Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung führen [92].

4.8.8 Patient 8

Daten des Patienten

Alter	80
Geschlecht	männlich
GFR	37,6 ml/min (Stufe 3 nach NKF KDOQI)

Medikation

Medikament (9)	Arzneistoff(e) <u>Interaktion mit UAW</u>
Alna Retard, 0,4 mg	· Tamsulosin
Aquaphoril	· <u>Xipamid</u>
Carvedilol, 25 mg	· <u>Carvedilol</u>
Fositens, 20 mg	· Fosinopril
Lasix, 80 mg	· <u>Furosemid</u>
Sedacoron, 200 mg	· <u>Amiodaron</u>
Thrombo ASS, 100 mg	· <u>ASS</u>
Thyrex, 100 µg	· Levothyroxin
Tramal, 50 mg	· Tramadol

Mögliche Interaktionen

Interaktion
ASS - Furosemid
ASS - Xipamid
Amiodaron - Carvedilol

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

ASS - Furosemid
· Verminderte diuretische und antihypertensive Wirkung [63]

Die mit 16-Mal am häufigsten auftretende Interaktion tritt auch bei Patient 8 auf. Sie wurde bereits erläutert.

ASS - Xipamid
· Verminderte diuretische und antihypertensive Wirkung [35]

Diese Wechselwirkung wurde für Thiazid-Diuretika und damit verwandte Arzneistoffe berichtet und kann auch auf Xipamid zutreffen. Bei Kombination mit NSAIDs (systemisch) inklusive selektiver Cyclooxygenase-2 Hemmer (COX-2 Hemmer) und hochdosierter Salicylsäure (>3g/Tag) ist eine Verminderung der antihypertensiven und diuretischen Wirkung von Xipamid möglich. Wichtig für diesen Patienten ist, dass die Nierenfunktion bei Therapiebeginn kontrolliert wird und dass für eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gesorgt wird [93].

Amiodaron - Carvedilol
· Additive kardiodepressive Wirkung [94]

In Einzelfällen wurden, bei gleichzeitiger Einnahme von Carvedilol und Amiodaron, Erregungsleitungsstörungen (selten mit Asystolie) beobachtet. Es sollte bei zeitgleicher Anwendung dieser beiden Arzneistoffe eine sorgfältige Überwachung stattfinden. Berichtet wird von Bradykardie, Herzstillstand und Kammerflimmern [95].

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron können Wechselwirkungen auch einige Wochen bis Monate nach Absetzen auftreten. Wird Amiodaron mit anderen Antiarrhythmika, Beta-Rezeptorenblockern, Calciumantagonisten und Klasse III Antiarrhythmika (z.B. Sotalol) kombiniert, kommt es zu verstärkten kardiodepressiven Effekten. Ebenso können Tachyarrhythmien auftreten. Ältere Patienten können auf Amiodaron empfindlicher reagieren [96].

4.8.9 Patient 9

Daten des Patienten

Alter	86
Geschlecht	weiblich
GFR	34,6 ml/min (Stufe 3 nach NKF KDOQI)

Medikation

Medikament (6)	Arzneistoff(e) <u>Interaktion mit UAW</u>
Ciprofloxacin, 250 mg	· <u>Ciprofloxacin</u>
Co-Diovan 160/12,5 mg Forte	· <u>Valsartan</u> · <u>HCT</u>
Glucophage, 850 mg	· <u>Metformin</u>
Pantoloc, 20 mg	· Pantoprazol
Tenormin, 50 mg	· <u>Atenolol</u>
Thrombo ASS, 100 mg	· <u>ASS</u>

Mögliche Interaktionen

Interaktion
Ciprofloxacin - Metformin
Valsartan + HCT - Metformin
ASS – HCT
ASS – Metformin
Atenolol - Metformin

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Ciprofloxacin - Metformin
· In Einzelfällen Hypoglykämien oder Hyperglykämien möglich [97]

Ein weiteres Beispiel, das zeigt, dass man sich auf nur eine Datenbank zur Interaktionsprüfung nicht verlassen sollte. Ebenso wird in der Fachinformation formuliert, dass es nur bei gleichzeitiger Anwendung von Ciprofloxacin mit Glibenclamid zu einer verstärkten Wirkung von Glibenclamid und somit zu einer Hypoglykämie kommt [98]. Metformin wird also nicht ausdrücklich angeführt.

Die Datenbank Stockley's drug interactions zeigt keinerlei Interaktion [26] an, während man auf der allgemein zugänglichen Website www.drugs.com durchaus Interaktionen findet. Über Hyperglykämie und Hypoglykämie wurde bei Therapie mit Chinolonen berichtet. Sobald Chinolone gleichzeitig mit oralen Antidiabetika gegeben werden, sollten die Glucosespiegel überwacht werden. Dies gilt besonders, wenn ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion betroffen sind.

Valsartan + HCT - Metformin
· Verminderte blutzuckersenkende Wirkung [99] · Verstärkte blutzuckersenkende Wirkung [100]

Die Glukosetoleranz kann bei Behandlung mit Thiaziden wie Hydrochlorothiazid beeinflusst werden und somit eine Dosisanpassung des Antidiabetikums erfordern.

Metformin sollte man hier mit Vorsicht anwenden, da eine durch Hydrochlorothiazid verursachte Nierenfunktionsstörung zu einer Laktatazidose führen kann [101].

Valsartan betreffend ist zu erwähnen, dass Angiotensin II Rezeptor Antagonisten die hypoglykämischen Effekte von Antidiabetika verstärken können, indem sie die Insulinsensitivität erhöhen [102].

ASS - HCT
· Verminderte diuretische und antihypertensive Wirkung [35]

NSAIDs können den diuretischen, natriuretischen und antihypertensiven Effekt von Schleifendiuretika, kaliumsparenden Diuretika und Thiazid-Diuretika genauso wie die antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern vermindern [103].

ASS - Metformin
· indirekte Insulinsekretion, potenzierte Wirkung [104]

Salicylate können die Insulin-Sekretion indirekt erhöhen, indem sie die Prostaglandin E2 Synthese hemmen. Sie können aber den Blutzucker auch erniedrigen und die Effekte anderer Antidiabetika potenzieren [105].

Atenolol - Metformin
· In Einzelfällen Hypoglykämien oder Hyperglykämien möglich [106]

Die gemeinsame Gabe von Antidiabetika und Betablockern kann aufgrund pharmakodynamischer Interaktionen in Hypoglykämie, Hyperglykämie oder erniedrigtem Blutdruck resultieren [106].

Da Betablocker mit der Glycogenolyse interferieren, können sie eine Hypoglykämie verlängern oder durch Hemmung der Insulinsekretion eine Hyperglykämie verursachen [107].

4.8.10 Patient 10

Daten des Patienten

Alter	85
Geschlecht	männlich
GFR	22,1 ml/min (Stufe 4 nach NKF KDOQI)

Medikation

Medikament (10)	Arzneistoff(e) <u>Interaktion mit UAW</u>
Berodual DA	· <u>Fenoterol</u> · <u>Ipratropiumbromid</u>
Lasix, 40 mg	· <u>Furosemid</u>
Lovenox, 40 mg	· Enoxaparin
Mogadon	· Nitrazepam
Nomexor, 5 mg	· <u>Nebivolol</u>
Novomix	· <u>Insulin aspart</u>
Pantoloc, 40 mg	· Pantoprazol
Sedacoron, 200 mg	· <u>Amiodaron</u>
Seretide Forte	· <u>Salmeterol</u> · <u>Fluticasonpropionat</u>
Thrombo ASS, 100 mg	· <u>ASS</u>

Mögliche Interaktionen

Interaktion
Amiodaron - Nebivolol
ASS - Furosemid
Salmeterol + Fluticasonpropionat - Nebivolol
Fenoterol + Ipratropiumbromid - Nebivolol
Insulin aspart - Nebivolol

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Amiodaron - Nebivolol
· Vermindert Additive kardiodepressive Wirkung [108]

Hier handelt es sich um eine pharmakodynamische Wechselwirkung. Klasse-III-Antiarrhythmika, wie im vorliegenden Fall Amiodaron, können die Wirkung auf die atrioventrikuläre Erregungsleitungsdauer potenzieren [109].

Werden Amiodaron und Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder Betarezeptorenblocker gemeinsam angewendet, kann dies zu Bradykardie, atrioventrikulären Überleitungsstörungen und zu einer additiven kardiodepressiven Wirkung führen. Die gemeinsame Anwendung von Calciumantagonisten oder, wie im vorliegenden Fall, Betarezeptorenblockern sollte daher nicht erfolgen [110].

ASS - Furosemid

· Verminderte diuretische und antihypertensive Wirkung [63]

Die Beschreibung der Interaktion ASS und Furosemid findet man bei Patient 4.

Salmeterol + Fluticasonpropionat - Nebivolol

· Verminderte Wirkung der Beta-Sympathomimetika [111]

Die Anwendung sowohl von nicht selektiven als auch selektiven Beta-Blockern sollte vermieden werden, solange es nicht zwingende Gründe für ihre Anwendung gibt [67].

Fenoterol + Ipratropiumbromid - Nebivolol
--

· Verminderte Wirkung der Beta-Sympathomimetika [111]

Betarezeptorenblocker heben die Wirkung von Fenoterol auf und können bei Patienten mit Asthma bronchiale die Bronchialobstruktion verstärken [112]. Im Fall von Nomexor® wird weder auf die Asthma-Therapie noch inhalative Sympathomimetika eingegangen [109].

Unerwünschte Wirkungen wie eine Bronchokonstriktion sowie die verminderte Wahrnehmung von Hypoglykämien, werden durch eine Hemmung von β_2 -Rezeptoren verursacht. Selektive β_1 -Blocker verursachen seltener diese typischen Nebenwirkungen, da sie hauptsächlich die Betarezeptoren am Herzen hemmen.

Bei Nebivolol handelt es sich um einen hochselektiven β_1 -Blocker. Daher ergeben sich eine bessere Verträglichkeit und Indikationsgebiete bei Patienten die auch an Diabetes oder obstruktiven Lungenerkrankungen leiden [113].

Insulin aspart - Nebivolol
• Verstärkte blutzuckersenkende Wirkung (Gefahr einer Hypoglykämie) [114]

Der Insulinbedarf eines Patienten kann sich ändern, wenn er beispielsweise Betarezeptorenblocker einnimmt [84].

Im Folgenden sind Beispiele für Substanzen aufgelistet, die den Insulinbedarf des Patienten senken können:

- ACE-Hemmer,
- Salicylate,
- Sulfonamide,
- orale Antidiabetika,
- MAO-Hemmer und
- nichtselektive Betarezeptorenblocker.

U.a. könnten diese Substanzen den Insulinbedarf des Patienten erhöhen:

- orale Kontrazeptiva,
- Thiazide und
- Glukocorticoide.

Betarezeptorenblocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern [84].

Auch hier gilt oben bereits erwähntes zu beachten: Nebivolol ist ein hochselektiver β_1 -Blocker.

5 Diskussion und Zusammenfassung

5.1 Diskussion

Beim International Symposium on Polypharmacy for the Elderly 2009 wurde von allen sieben teilnehmenden Ländern (u.a. Österreich, Deutschland, Ungarn, Niederlande) bestätigt, dass die Generation der über 60-jährigen hinsichtlich der medikamentösen Versorgung überversorgt ist [115]. Dies zeigen auch die Ergebnisse dieser Arbeit, wenn auch nur an einer kleinen Gruppe von 203 bzw. 63 Patienten. Im Durchschnitt müssen diese 10,59 Medikamente am Tag einnehmen und daher ist von Polypharmakotherapie zu sprechen.

Der Begriff Polypharmakotherapie ist nicht einheitlich definiert. Es gibt Definitionen, die je nach Studiendesign unterschiedlich festgelegt werden, eine qualitative mit der Einnahme von mehr Medikamenten als notwendig und die der WHO. Diese spricht von mehr als fünf verschiedenen Arzneimitteln. In den meisten Studien wird ab einer Einnahme von fünf Medikamenten von einer Polypharmakotherapie ausgegangen. Oft wird auch ab einer Einnahme von mehr als fünf Medikamenten von Polypharmazie gesprochen. Es wäre wünschenswert, wenn hier eine einheitliche Definition eingesetzt werden würde.

Die Einnahme einer solchen Anzahl an Medikamenten sollte in jedem Fall stets kritisch hinterfragt werden. Gerade bei älteren Patienten sollte die Anzahl der Medikamente möglichst gering gehalten werden, da die Wahrscheinlichkeit für Interaktionen mit der Anzahl der Medikamente steigt und die Compliance (durch z.B. verwechseln oder vergessen einer Tablette) sinkt. Erschwerend für die Verringerung der Interaktionen kommt hinzu, dass zusätzlich OTC Präparate eingenommen werden. Es ist davon auszugehen, dass dem Patienten nicht bewusst ist, dass beispielsweise Magnesium aber auch Calcium die Resorption gewisser Antibiotika (Chinolone/Gyrasehemmer und Tetracycline) verringern [116]. Weiters sind die

Organfunktionen verschlechtert, wie bei vorliegender Patientengruppe speziell die Niere.

Das Ziel muss also sein, unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch entsprechende Kontrolle der Medikationen und eventuelle Anpassung, aber auch durch eine Auswahl der richtigen Medikamente (angepasst an die jeweilige Situation des Patienten) zu vermeiden.

Wie die Ergebnisse der Arbeit zeigen, hatten Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme Medikationen, die potentiell auch mittelschwere und sogar eine schwere Interaktion zur Folge haben könnten. Der wohl wichtigste Punkt zur Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen ist daher die Überprüfung der Medikation auf potentielle Interaktionen und ggf. eine Umstellung der Medikation durch Vermeidung nicht notwendiger Kombinationen. Dazu ist es jedoch notwendig, dass der behandelnde Arzt oder auch der Apotheker (im Falle einer Selbstmedikation) über sämtliche eingenommene Arzneimittel korrekt informiert wird. Um dies zu gewährleisten, ist ein genaues schriftliches oder elektronisches Festhalten der Medikation notwendig, wobei hier auch OTC-Präparate und Phytopharmaka berücksichtigt werden müssen.

Mit April 2011 startete in Österreich der Pilotbetrieb für die elektronische Erfassung der verschriebenen und in der Apotheke erworbenen Arzneimittel (also auch OTC-Präparate zur Selbstmedikation) mittels eCard [117]. Jeder Patient erhält dabei ein eigenes Arzneimittelkonto, wo nach Einwilligung Arzneimittel für die Dauer der Einnahme und sechs Monate danach gespeichert werden. Der Vorteil liegt auf der Hand: Ärzte haben bei der Verschreibung von Arzneimitteln sofort eine Übersicht über die aktuell und zuletzt eingenommenen Mittel. Ebenso können Apotheker beim Erwerb von OTC-Produkten vor Arzneimittelinteraktionen warnen. Das System überprüft automatisch jene Präparate, die von der AGES und der Klinischen Pharmakologie als wechselwirkungsrelevant definiert wurden.

Die e-Medikation kann jedoch nur ein erster Schritt zur Besserung sein. Folgende Punkte seien speziell im Hinblick auf das Patientenkollektiv dieser Studie als problematisch anzusehen.

Einschränkungen der Nierenfunktion und andere für die Medikation möglicherweise relevante Vorerkrankungen sollten ebenso in der digitalen Patientenakte erfasst werden können. Wie die Studie gezeigt hat, müssen zahlreiche Arzneistoffe wie Bisoprolol oder

Metformin aufgrund der Nierenfunktion des Patienten angepasst werden. Es wäre wünschenswert, wenn auf der eCard auch die entsprechenden Laborparameter eingetragen werden könnten.

Aufgrund der sinkenden Compliance bei älteren Menschen ist bei der Wahl der Arzneimittel auch auf eine eingeschränkte kognitive Kompetenz (z.B. falsche Einschätzung bei Einnahme nach Bedarf) und / oder physische Kompetenz (z.B. geschwächte Feinmotorik) einzugehen.

Außerdem sollte die Medikation laufend auf Notwendigkeit überprüft und nach Möglichkeit auf ein Minimum reduziert werden. Hilfreich wäre ebenso, aus welchem Grund und von wem ein Arzneimittel verordnet wurde. Eine Einteilung nach Fachrichtung (Internist, Hausarzt etc.) sollte ausreichen, um die Anonymität des jeweiligen Arztes zu bewahren. Doppelverschreibungen sollten dadurch, vor allem bei Benzodiazepinen und Diuretika, vermieden werden können [118].

Für die Verabreichung von Arzneimitteln, die aufgrund der Nierenfunktion des Patienten eine Anpassung erfordern, sollte es eine eigene Kennzeichnung in Interaktionsdatenbanken geben, um bereits bei Verschreibung darauf aufmerksam zu machen. Neben der Prüfung auf Interaktionen mit diversen Online-Datenbanken - was in der Praxis durchaus zeitaufwändig ist - ist eine Studie der Beers-Liste empfehlenswert. Diese wurde von einer Gruppe um Mark Beers 1991 erstellt. 2003 wurde sie überarbeitet und umfasst Arzneistoffe, die bei älteren Menschen (> 65) unangemessen sind und zu Krankenhausaufenthalten oder gar Todesfällen führen [119].

Polypharmakotherapie dürfte auch eine Folge der Evidence based medicine sein. Ärzte sind dazu angehalten Guideline-konform zu verschreiben. Natürlich ist es sinnvoll, Krankheiten nach wissenschaftlich erforschten Methoden zu behandeln. Allerdings sei dabei zu beachten, dass die Evidenz für jeden einzelnen Wirkstoff hoch sein kann, für die Kombination mehrerer Arzneimittel ist sie es nicht! Im Gegenteil, die Evidenz sinkt mit jedem hinzugefügten Arzneimittel. Andererseits wurde der Nutzen einer Polypharmakotherapie bei zahlreichen kardiovaskulären Indikationen durch Studien nachgewiesen [115].

Das Problem für die Praxis ist also speziell für multimorbide Patienten geeignete evidenzbasierte Therapien zu finden. Hier fehlt es an Richtlinien, die Ärzten erlauben, Medikamente trotz Verschreibung abzusetzen oder gar nicht zu verschreiben, ohne das

Risiko einer Rechtfertigung auf sich nehmen zu müssen nicht Guideline-konform verschrieben zu haben.

Auch sollte man berücksichtigen, wie Guidelines entstehen. Manche Aussagen können nicht als evidence-based bezeichnet werden, nur weil eine Studie dazu erstellt worden ist. Wurden Studien von einem Pharmakonzern in Auftrag gegeben oder finanziert, so kann man nicht ausschließen, dass die Studie möglicherweise Ergebnisse zu Gunsten des Auftraggebers hervorbrachte. Vieles wird bewusst publiziert um Marktvorteile zu sichern. Guidelines könnten also teilweise aufgrund von durch Firmen finanzierte Studien entstehen, was durchaus kritisch zu hinterfragen ist.

Um zukünftige Behandlungsstrategien für multimorbide Patienten zu optimieren, wäre eine multidisziplinäre Forschung durch Ärzte, klinischer Pharmazeuten, Apotheker und der Universitäten wünschenswert. Diese Projekte sollten, um die Unabhängigkeit zu gewährleisten, aus öffentlicher Hand und Krankenversicherungen finanziert werden. Wenn man bedenkt, wie viel Einsparungspotential in der Prävention von Interaktionen liegt, so ist es unverständlich, dass dies nicht bereits in großem Rahmen passiert. Es wäre wohl auch im Interesse der Krankenkassen, da so weniger unerwünschte Wirkungen oder gar Krankenhausaufenthalte behandelt und auch bezahlt werden müssten.

Zu den vier für die Überprüfung auf Interaktionen verwendeten Datenbanken sei festzuhalten, dass diese grundsätzlich ihren Zweck erfüllten. Allerdings nur etwas oberflächlich, da abgesehen von den Arzneistoffen keinerlei Patientenparameter berücksichtigt werden. Jede Interaktion - sei sie gewünscht oder nicht - wird registriert. Eine verstärkte Blutdrucksenkung ist bei Kombinationspräparaten sicher erwünscht, laut Datenbank aber eine Interaktion. Acetylsalicylsäure bzw. Thrombo-ASS® interagiert am häufigsten, wobei hier nur der Wirkstoff, nicht aber die Dosierung berücksichtigt wird.

Würde man in der täglichen Praxis diese Art von Datenbanken verwenden, ist es dennoch notwendig, die erhaltenen Informationen kritisch zu hinterfragen. So wird zum Beispiel die Kombination Fenoterol und Nebivolol als Interaktion gewertet. Da Nebivolol ein selektiver β_1 -Blocker ist, handelt es sich jedoch nicht um eine Interaktion, wird nicht in der Fachinformation angeführt und ist daher wohl als relativ anzusehen. Betablocker werden sichtlich allgemein als Interaktionspartner ohne Rücksicht auf

Selektivität betrachtet. Ebenso wird bei einer weiteren registrierten Interaktion von Metformin und ASS weder die Dosis berücksichtigt (nur bei hohen ASS Dosen käme es zur verstärkten Blutzuckersenkung), noch dass Metformin kein Sulfonylharnstoff ist.

Zusammenfassend kann man nun sagen, dass die Polypharmakotherapie gerade beim älteren Patienten aus mehreren Gründen ein Problem darstellt. Die Organfunktionen sind vermindert, wie in dieser Arbeit anhand der Niere gezeigt wurde. Die Menge an Medikamenten kann zu Verwechslung führen, vielleicht auch zu unregelmäßiger Einnahme durch vergessene oder doppelte Einnahme. Die Wechselwirkungen sind so zahlreich vertreten, dass sie womöglich als Nebenwirkungen weiter durch zusätzliche Medikamente behandelt werden.

Letztlich sind Arzneimittelwechselwirkungen Ursache von Nebenwirkungen, Therapieversagen, weiteren einzunehmenden Arzneimitteln sowie Krankenhauseinweisungen und verursachen beträchtliche Zusatzkosten und können mitunter auch zum Tod des Patienten führen.

Als Abschluss sei eine Überschrift aus dem Artikel „Die Problematik der Polypharmakotherapie im Senium“ der med-info zu zitieren [115]:

„Es darf nicht sein, dass wir die Therapie der Therapie therapieren.“

5.2 Zusammenfassung

Mit zunehmendem Alter und erhöhter Lebenserwartung nimmt die Anzahl an Erkrankungen und damit auch meist die Anzahl der verschriebenen Arzneimittel zu. Daher sind vor allem ältere Menschen von einer Polypharmakotherapie, also (nach Definition der WHO) einer Einnahme von mindestens fünf Arzneimitteln, und ebenso oft von einer eingeschränkten Nierenfunktion betroffen. Nicht immer sind die Arzneimittel aufeinander abgestimmt, wodurch es zu Interaktionen und unerwünschten Wechselwirkungen kommen kann. Gründe dafür sind beispielsweise eine schlechte Clearance des Patienten, eine zusätzliche Einnahme von OTC-Präparaten und schlichtweg fehlende Kenntnisse der Ärzte oder Patienten über alle bereits verordneten Medikamente.

Neben den Fachinformationen stehen mittlerweile verschiedene Online-Datenbanken zur Aufdeckung von Interaktionen zur Verfügung. Im Rahmen der Diplomarbeit wurde

mit Hilfe von vier Online-Datenbanken untersucht, welche Interaktionen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion häufig potentiell auftreten können.

Die dazugehörige Studie fand in Zusammenarbeit mit dem Kaiser-Franz-Josef-Spital (KFJ) statt. Von November 2009 bis Ende Februar 2010 wurden die Daten von 203 in diesem Zeitraum auf der Akutgeriatrie des KFJ neu aufgenommenen Patienten erfasst sowie deren Medikation zum Zeitpunkt der Aufnahme analysiert. Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug 78,83 Jahre. 88,8 % der Patienten waren weiblich. Die durchschnittliche glomeruläre Filtrationsrate lag bei 76,1 ml/min.

Die Menge an gleichzeitig einzunehmenden Medikamenten pro Patient war durchaus beachtlich. Zum Zeitpunkt der Aufnahme erhielten die Patienten insgesamt 1857 Medikamente. Das entspricht einer Verordnung von durchschnittlich 9,15 Medikamenten pro Patient.

Von diesen 1857 Medikamenten bedarf es bei 168 (9,0 %) aufgrund der Nierenfunktion des Patienten einer Anpassung. Die davon betroffenen 63 Patienten wurden in das Kollektiv der Studie aufgenommen und auf mögliche Interaktionen geprüft. Die Interaktionen wurden dabei je nach Schweregrad und Relevanz berücksichtigt. Eine sichtlich erwünschte Interaktion wie gesteigerte Blutdrucksenkung wurde nicht als Interaktion gewertet.

Das Kollektiv der Studie bestand aus 54 Frauen und 9 Männern. Das Durchschnittsalter betrug 81,83 Jahre. Die meisten Patienten waren zwischen 80 und 89 Jahre alt (74,60 %). Der jüngste Patient war 57 und der älteste 92 Jahre alt.

Die durchschnittliche glomeruläre Filtrationsrate betrug 42,1 ml/min. Das Minimum lag bei 15,3 ml/min und das Maximum bei 76,3 ml/min. Die meisten Patienten hatten eine Nierenfunktion der Stufe 3 (79,37 %).

Die 63 Patienten erhielten insgesamt 667 Medikamente zum Zeitpunkt der Aufnahme. Das ergibt im Durchschnitt 10,59 Medikamente pro Patient, wobei die meisten Patienten 10 bis 14 (44,44 % des Kollektivs) bzw. 5 bis 9 Medikamente (42,86 %) verabreicht bekamen. Bei 98,41 % der Patienten ist von einer Polypharmakotherapie zu sprechen. Sie erhalten mindestens fünf Medikamente und sind damit besonders von Interaktionen betroffen.

Im Folgenden wurden die Arzneistoffe der 667 Medikamente auf Interaktionen geprüft. Die Patienten erhielten insgesamt 560 Arzneistoffe, wobei den mit 31,96 %

größten Anteil Arzneistoffe mit der Indikation „Herztherapie“ einnahmen. Danach folgten Mittel bei peptischem Ulkus und gastroesophagealer Refluxkrankheit (8,04 %) sowie Thrombozytenaggregationshemmer exkl. Heparin (7,32 %).

Überprüft wurden zunächst alle verschriebenen Arzneistoffe auf Interaktionen miteinander. Dies passierte unabhängig vom Patienten und den tatsächlich gemeinsam verschriebenen Arzneimitteln, um aufzuzeigen, welche Arzneistoffe am häufigsten an Interaktionen beteiligt sind. Beispielsweise sind Arzneistoffe mit der Indikation „kardiovaskuläres System“ an 123 Interaktionen beteiligt. Das entspricht 21,43 %, also fast einem Viertel, aller Interaktionen. Die nächst größeren Anteile stellten Diuretika (20,03 %) sowie antithrombotische Mittel / Thrombozytenaggregationshemmer (17,42 %) dar. Weitere häufige Interaktionen waren auf Psycholeptika (3,83 %), Mittel bei peptischem Ulkus und gastroesophagealer Refluxkrankheit (2,96 %) und Mineralstoffe (2,79 %) zurückzuführen

Betrachtet man nun die verschriebene Medikation der 63 Patienten mit Hilfe der vier Online-Datenbanken, so registrierten diese insgesamt 275 Interaktionen. Dies entspricht durchschnittlich 4,37 Interaktionen pro Patient. Nur bei sieben Patienten (11,1 %) wurden keine Interaktionen registriert.

Die Analyse der Folgen der Interaktionen ergab, dass insgesamt 259 mögliche UAW auftreten könnten. Die drei häufigsten Folgen waren eine verminderte diuretische und antihypertensive Wirkung (15,44 %), eine verstärkte blutgerinnungshemmende Wirkung (10,04 %) und die Gefahr einer Hypoglykämie (8,49 %). Folgen, die maximal neunmal auftraten, wurden unter der Kategorie Sonstiges mit einem Anteil von 39 % der Folgen zusammengefasst. 17 Effekte davon traten zwar jeweils nur einmal auf. Es sei jedoch darauf hinzuweisen, dass auch diese von Bedeutung sein können, da zum Beispiel die Kombination von Linezolid und Bupropion eine Kontraindikation darstellt.

Als Kritik an der Überprüfung auf Interaktionen mit den Online-Datenbanken sei zu nennen, dass die Einstufung der Interaktion nach Schweregrad unabhängig von der Nierenfunktion des Patienten erfolgt. Dies führt dazu, dass in manchen Fällen, Interaktionen als zu harmlos eingestuft werden. Eine Überprüfung mit den Datenbanken alleine ist daher nicht ausreichend.

Eine genauere Untersuchung der aufgrund der Nierenfunktion des Patienten anzupassenden Arzneistoffe zeigte schließlich, dass Bisoprolol, Metformin und

Clopidogrel am häufigsten an Interaktionen beteiligt waren. Die UAW der häufigsten Interaktionen wären unter anderem eine verstärkte Wirkung des Betablockers, Blutungsgefahr und die Gefahr einer Hyperglykämie.

Quellenverzeichnis

- [1] Statistik Austria: Bevölkerungsprognosen, März 2011.
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/demographische_prognosen/bevoelkerungsprognosen/index.html.
- [2] Statistik Austria: Bevölkerung nach Alter und Geschlecht, Jänner 2011. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/bevoelkerungsstruktur/bevoelkerung_nach_alter_geschlecht/index.html
- [3] Niederösterreichische Gebietskrankenkasse: Polypharmakotherapie und Arzneimittelinteraktionen. Therapie-Tipps, Nr. 50, Mai 2007.
- [4] Mutschler, E., G. Geissling, H. Kroemer, P. Ruth und M. Schäfer-Korting: Mutschler Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 9. Auflage, 2008.
- [5] Beubler, E.: Kompendium der Pharmakologie: Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis. Springer Verlag Wien, 2. Auflage, 2007.
- [6] Frölich, J. und W. Kirch: Praktische Arzneitherapie. Springer Verlag Berlin, 4. Auflage, 2006.
- [7] Fischalek, J.: Interaktionen zwischen Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung. KVB-Profund, Nr. 4, 2009.
- [8] E. Gysling: Arzneimittel-Interaktionen: Basiswissen. pharma-kritik Jahrgang 10, Nr. 06, 1988.
- [9] Oberdisse, E., E. Hackenthal, K. Kuschinsky: Pharmakologie und Toxikologie. Springer Verlag, 3.Auflage, 2002.
- [10] Holsboer, F., G. Gründer und O. Benkert: Handbuch der Psychopharmakotherapie. Springer Verlag Berlin, 1. Auflage, 2007.
- [11] R. Hermann: Unerwünschte Arzneimittel-Interaktionen in Klinischer Forschung und Praxis. DZKF 1/2 - 2011; 15: 65-70.

http://cr-appliance.com/img/2011_01_dzkgf_unerwuenschte_arzneimittel-interaktionen.pdf.

- [12] Darnell, J., M. Murray, B. Martz und M. Weinberger: Medication Use by Elderly: An In-Home Study. Journal of the American Geriatrics Society, 34:1-4, 1986.
- [13] Hiemke, C., A. Dragicevic, J. Sachse und S. Härter: Wechselwirkungen bei der Psychopharmakotherapie. AMT Arzneimitteltherapie 21:331-335, 2003.
- [14] Halkin, H., I. Katzir, I. Kurman, J. Jan und B. Malkin: Preventing drug interactions by online prescription screening in community pharmacies and medical practices. Clinical Pharmacology & Therapeutics 69: 260-5, 2001.
- [15] ABDATA Pharma-Daten-Service: Neue Klassifikation der Interaktionen. November 2009. http://www.pharmavista.net/downloads/company/download/D1_Neue_Klassifikation_IA.pdf.
- [16] Wehling, M.: Klinische Pharmakologie. Thieme Georg Verlag, 1. Auflage, 2005.
- [17] Fattinger, K. und A. Meier-Abt: Interaktionen zwischen Phytopharmaka und Arzneimitteln. Schweiz Med Forum Nr. 29/30:693-700, 2003.
- [18] Gesenhues, S.: Praxisleitfaden Allgemeinmedizin. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 4. Auflage, 2003.
- [19] wissenmedia GmbH: Abbildung: Nephron. Gütersloh / München, 2008. <http://www.jameda.de/gesundheits-lexikon/bilder/524985.jpg>.
- [20] Synlab Medizinisches Versorgungszentrum Neuwied GmbH: Die „MDRD“-Formel - Berechnung der glomerulären Filtrationsrate aus Serumparametern, 2005. http://www.labor-neuwied.de/aktuell/docs/0505_gfr_mdrd.pdf.
- [21] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 (2 Suppl 1) : 1–266.

- [22] Aronoff, G., W. Bennett, J. Berns, M. Brier, N. Kasbekar, B. Mueller, D. Pasko und W. Smoyer: Drug prescribing in renal failure - dosing guidelines for adults and children. American College of Physicians, 5. Auflage, 2007.
- [23] MEDIS – Fachinformation abgerufen im KFJ.
- [24] <http://clinicalpharmacology.com>.
- [25] <http://www.thomsonhc.com>.
- [26] <http://www.medicinescomplete.com>.
- [27] GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK: Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2010.
<http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/vorgaenger/version2010/atc-ddd-amtlich-2010.pdf>.
- [28] Zyvox™ (linezolid) package insert. Kalamazoo, MI: Pharmacia & Upjohn Company; 2008 Ma.
- [29] MEDIS – Fachinformation:
 Abate M.A. et al., Drug Intell. Clin. Pharm. 24, 810-813 (1991)
 Avanzini F. et al., Am. J. Hypertens. 13, 611-616 (2000)
 Chalmers J.P. et al., Clin. Exp. Hypertens. A6, 1077 (1984)
 Durao V. et al., Lancet 2, 1005-1007 (1977)
 Ebel D.L. et al., Adv. Ther. 2, 131 (1985)
 Fachinformation Celebrex, Pharmacia GmbH (2005)
 Fachinformation Concor, Merck Pharma GmbH (2005)
 Fachinformation Tenormin, AstraZeneca GmbH (2004)
 Fachinformation Voltaren Dispers, Novartis Pharma GmbH (2005)
 Johnson A.G. et al., Ann. Intern. Med. 121, 289-300 (1994) de Leeuw P., Drugs 51, 179-187 (1996)
 Pope J.E. et al., Arch. Intern. Med. 153, 477-484 (1993)
 Radack K.L. et al., Ann. Intern. Med. 107, 628-635 (1987)
 Salvetti A. et al., Eur. J. Clin. Pharmacol. 22, 197-201 (1982)
 Salvetti A. et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 17, 108 s (1984)

- Sziegoleit W. et al., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 20, 423-430 (1982)
- Vallotton M.B. et al., *Schweiz. Med. Wochenschr.* 113, 1198-1201 (1983)
- Watkins J. et al., *Br. Med. J.* 281, 702-705 (1980)
- Webster J. et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.* 18, 861 (1984)
- Webster J., *Drugs* 30, 32 (1985)
- Wong D.G. et al., *Lancet* 1, 997 (1986)
- Wong D.G. et al., *Lancet* 1, 997 (1986)
- Ylitalo P. et al., *Clin. Pharmacol. Ther.* 38, 443 (1985).
- [30] MEDIS – Fachinformation:
 Fachinformation Aprovel, Sanofi Pharma/Bristol-Myers Squibb SNC(2002)
 Fachinformation Atacand, AstraZeneca GmbH (2003)
 Fachinformation Lorzaar, MSD Chibropharm GmbH (2003)
 Fachinformation Prexige, Novartis Pharma GmbH (2006)
- [31] Cozaar® (losartan potassium) package insert. Whitehouse Station, NJ: Merck & CO., INC., 2005.
- [32] Frishman, W.: Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. *American Journal of Cardiology*; 89(suppl):18D—25D, 2002.
- [33] MEDIS – Fachinformation:
 Ahmad, S., *Chest* 108, 586 (1995)
 Fachinformation Lopirin, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2008)
 Fachinformation Xanef, MSD Sharp & Dohme GmbH (2008)
 Fachinformation Zyloric, Mibe GmbH Arzneimittel (2008)
 Pennell, D.J. et al., *Lancet* 463 (1984)
 Samanta, A. et al., *Lancet* 679 (1984).
- [34] MEDIS – Fachinformation:
 Ahmad S., *South. Med. J.* 84, 411-412 (1992)
 Aumegeat V., et al., *Chest* 1245, 1250-1258 (2003)
 Chalmers J.P. et al., *Clin. Exp. Hypertens.* A6, 1077 (1984)
 Cleary J.D. et al., *Drug Intell. Clin. Pharm.* 20, 177 (1986)
 Cleland J.G.F. et al., *Br. Heart J.* 74, 215-219 (1995)
 Fachinformation Prexige, Novartis Pharma GmbH (2006)

Fachinformation Xanef, MSD Sharp & Dohme GmbH (2006)
 Guazzi, M.D. et al., Clin. Pharmacol. Ther. 63, 79-86 (1998)
 Hall D. et al., J. Am. Coll. Cardiol. 20, 1549-1555 (1992)
 Johnson A.G. et al., Ann. Intern. Med. 121, 289-300 (1994)
 Kirch W. et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 27, 297S-301S (1989)
 Koopmans P.P. et al., J. Intern. Med. 226, 139-142 (1989)
 de Leeuw P., Drugs 51, 179-187 (1996)
 Morgan T. et al., J. Clin. Hypertens. 5, 53-57 (2003)
 Nawarskas J.J. et al., Pharmacotherapy 20, 698-710 (2000)
 Ogiwara T. et al., Clin. Pharmacol. Ther. 30, 328 (1981)
 Oparil S. et al., Am. J. Med. Sci. 294, 395-402 (1987)
 Pope J.E. et al., Arch. Intern. Med. 153, 477-484 (1993)
 Rapeport W.G. et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 39, 57S-61S (1995).

[35] MEDIS – Fachinformation:

Allan S.G. et al., Br. Med. J. 283, 1611 (1981)
 Aranzini F. et al., Am. J. Hypertens. 13, 611-616 (2000)
 Brater D.C. et al., J. Clin. Pharmacol. 21, 647 (1981)
 Chennavasin P. et al., J. Pharmacol. Exp. Therapeut. 215, 77 (1980)
 de Leeuw P., Drugs 51, 179-187 (1996)
 Fachinformation Amuno, MSD Sharp & Dohme GmbH (2001)
 Fachinformation Arcoxia, MSD Sharp & Dohme GmbH (2004)
 Fachinformation Lasix, Aventis Pharma Deutschland GmbH (2001)
 Fachinformation Prexige, Novartis Pharma GmbH (2006)
 Favre L. et al., Clin. Sci. 64, 407 (1983)
 Heerdink E.R. et al., Arch. Intern. Med. 158, 1108-1112 (1998)
 Herchuelz A. et al., J. Pharmacol. Exp. Therapeut. 248, 1175-1181 (1989)
 Johnson A.G. et al., Ann. Intern. Med. 121, 289-300 (1994)
 Passeri M. et al., Eur. J. Rheumatol. Inflamm. 4, 36 (1981)
 Patak R.V. et al., Prostaglandins 10, 649 (1975)
 Pope J.E. et al., Arch. Intern. Med. 153, 477-484 (1993).

[36] MEDIS – Fachinformation:

Arauz-Pacheco C. et al., Am. J. Med. 89, 811-813 (1990)
 Bergemann R. et al., Schweiz. Med. Wochenschr. 122, 1369-1376 (1992)
 Fachinformation Xanef, MSD Sharp & Dohme GmbH (2005)
 Fachinformation Euglucon N, Aventis Pharma Deutschland GmbH (2004)
 Ferriere M. et al., Ann. Intern. Med. 102, 134-135 (1985)
 Helgeland A. et al., Lancet 872-875 (1986)
 Herings R.M.C. et al., Lancet 345, 1195-1198 (1995)
 McMurray J. et al., Lancet 1035 (1986)
 Pollare T. et al., N. Engl. J. Med. 321, 868-873 (1989)
 Rett K. et al., N. Engl. J. Med. 319, 1609 (1988).

[37] MEDIS – Fachinformation:

Amery A. et al., Lancet 681-683 (1978)
 Bengtsson C., et al., J. Intern. Med. 231, 583-588 (1992)
 Fachinformation Actraphane, Novo Nordisk A/S (2005)
 Fachinformation Aquaphor, Lilly Deutschland GmbH (2004)
 Fachinformation Euglucon N, Aventis Pharma Deutschland GmbH (2004)
 Fachinformation Hygroton, Mibe GmbH Arzneimittel (2004)
 Fachinformation Novonorm, Novo Nordisk A/S (2005)
 Gurwitz J.H. et al., Ann. Intern. Med. 118, 273-278 (1993)
 Harper R., et al., Br. Med. J. 309, 226-230 (1994)
 Lowder N.K. et al., Drug Intell. Clin. Pharm. 22, 969-972 (1988)
 Murphy M.B. et al., Lancet 1293-1295 (1982)
 Siegel D., et al., Hypertension 23, 688-694 (1994).

[38] MEDIS – Fachinformation:

Herings RM, de Boer A, Stricker BH, et al. Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. Lancet 1995;345:1195—8
 Gilbert RE, Cooper ME, Krum H. Drug Administration in Patients with Diabetes Mellitus, Safety Considerations. Drug Safety 1998;18:441—55
 Pandit MK, Burke J, Gustafson AB, et al. Drug-induced disorders of glucose tolerance. Ann Intern Med 1993;118:529—39.

[39] MEDIS – Fachinformation:

- Ahmad, S., Chest 108, 586 (1995)
 Fachinformation Lopirin, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2008)
 Fachinformation Xanef, MSD Sharp & Dohme GmbH (2008)
 Fachinformation Zyloric, Mibe GmbH Arzneimittel (2008)
 Pennell, D.J. et al., Lancet 463 (1984)
 Samanta, A. et al., Lancet 679 (1984).
- [40] Gilbert, R., M. Cooper, H. Krum: Drug Administration in Patients with Diabetes Mellitus, Safety Considerations. Drug Safety 1998; 18:441—55.
- [41] HydroDIURIL® (hydrochlorothiazide) package insert. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc.; 1998 Jun.
- [42] The seventh report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. National Institute of Health publication No. 03—5233. 2003;1—34.
- [43] MEDIS – Fachinformation:
 Abate M.A. et al., Drug Intell. Clin. Pharm. 24, 810-813 (1991)
 Avanzini F. et al., Am. J. Hypertens. 13, 611-616 (2000)
 Chalmers J.P. et al., Clin. Exp. Hypertens. A6, 1077 (1984)
 Durao V. et al., Lancet 2, 1005-1007 (1977)
 Ebel D.L. et al., Adv. Ther. 2, 131 (1985)
 Fachinformation Celebrex, Pharmacia GmbH (2005)
 Fachinformation Concor, Merck Pharma GmbH (2005)
 Fachinformation Tenormin, AstraZeneca GmbH (2004)
 Fachinformation Voltaren Dispers, Novartis Pharma GmbH (2005)
 Johnson A.G. et al., Ann. Intern. Med. 121, 289-300 (1994)
 de Leeuw P., Drugs 51, 179-187 (1996)
 Pope J.E. et al., Arch. Intern. Med. 153, 477-484 (1993)
 Radack K.L. et al., Ann. Intern. Med. 107, 628-635 (1987)
 Salvetti A. et al., Eur. J. Clin. Pharmacol. 22, 197-201 (1982)
 Salvetti A. et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 17, 108 s (1984)
 Sziegoleit W. et al., Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 20, 423-430 (1982)
 Vallotton M.B. et al., Schweiz. Med. Wochenschr. 113, 1198-1201 (1983)

- Watkins J. et al., Br. Med. J. 281, 702-705 (1980)
- Webster J. et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 18, 861 (1984)
- Webster J., Drugs 30, 32 (1985) Wong D.G. et al., Lancet 1, 997 (1986)
- Wong D.G. et al., Lancet 1, 997 (1986)
- Ylitalo P. et al., Clin. Pharmacol. Ther. 38, 443 (1985).
- [44] Fachinformation Clopidogrel 1A Pharma 75 mg – Filmtabletten 4.11.2009.
- [45] Fachinformation Thrombo ASS 100 mg-Filmtabletten September 2010.
- [46] New Study Furthers Understanding Of The Role Of Dual Antiplatelet Therapy In The Prevention Of Atherothrombotic Events, Including Heart Attack, Stroke Or Cardiovascular Death In Broad Population. Presse-Aussendung, Bristol-Myers Squibb, März 2006.
- [47] MEDIS – Fachinformation:
- Achamalla, N.S. et al., Am. J. Psychiatry 149, 1406 (1992)
- Barkin, R.L., Formulary 30, 542-543 (1995)
- Egberts, A.C.G. et al., Int. J. Clin. Psychopharmacol. 12, 181-182 (1997)
- Fachinformation Fluctin, Lilly Deutschland GmbH (2007)
- Fachinformation Tramal, Grünenthal GmbH (2006)
- Fachinformation Yentreve, Eli Lilly Nederland B.V. (2007)
- Fanelli, J. et al., Psychopharmacol. Bull. 32, 442 (1996)
- Gnanadesigan, N. et al., J. Am. Med. Dir. Assoc. 6, 265-269 (2005)
- Gonzalez-Pinto, A. et al., Am. J. Psychiatry 158, 964-965 (2001)
- Hernandez, A.F. et al., J. Forensic Sci. 40, 128-130 (1995)
- Houlihan, D.J., Ann. Pharmacother. 38, 411-413 (2004)
- Karunatilake, H. et al., Ann. Pharmacother. 40, 155-157 (2006)
- Lantz, M.S. et al., Int. J. Geriatr. Psychiatry 13, 343-345 (1998)
- Mahlberg, R. et al., Am. J. Psychiatry 161, 1129 (2004)
- Mason, B. et al., Ann. Pharmacother. 31, 175-177 (1997)
- Rosebraugh, C. J. et al., J. Clin. Pharmacol. 41, 224-227 (2001)
- Sauget, D. et al., Thérapie 57, 309-310 (2002)
- Skop, B.P. et al., Am. J. Emergency Med. 12, 642-644 (1994)
- Tissot, T.A., Anesthesiology 98, 1511-1512 (2003)

- [48] Fachinformation Adamon SR 100 mg-Kapseln April 2008.
- [49] MEDIS – Fachinformation:
 Andersson, T. et al., Clin. Pharmacol. Ther. 47, 79-85 (1990)
 Andersson, T. et al., Eur. J. Clin. Pharmacol. 39, 51-54 (1990)
 Caraco, Y. et al., Clin. Pharmacol. Ther. 58, 62-72 (1995)
 de Mey, C. et al., Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 32, 98-106 (1994)
 Fachinformation Agopton, Takeda Pharma GmbH (2005)
 Fachinformation Antra MUPS, AstraZeneca GmbH (2004)
 Fachinformation Valium, Hoffmann-La Roche AG (2004)
 Gugler, R. et al., Lancet 969 (1984)
 Gugler, R. et al., Gastroenterology 89, 1235-1241 (1985)
 Humphries, T.J., Dig. Dis. Sci. 36, 1665-1669 (1991)
 Konrad, A., Clin. Drug Invest. 19, 307-311 (2000)
 Lefebvre, R.A. et al., Clin. Pharmacol. Ther. 52, 458-463 (1992)
 Li, G. et al., Arzneimittelforschung 40, 1105-1107 (1990)
 Martí-Massó, J.F. et al., Ann. Pharmacother. 26, 429-430 (1992)
 Shader, R.I., J. Clin. Psychopharmacol. 13, 459 (1993)
- [50] Fachinformation Nexium 20 mg – magensaftresistente Tabletten, Nexium 40 mg – magensaftresistente Tabletten September 2009.
- [51] Fachinformation XANOR® 0,5 mg – Tabletten Juli 2005.
- [52] MEDIS – Fachinformation:
 Borrás-Blasco, J. et al., Ann. Pharmacother. 36, 345 (2002)
 Dalton, S.O. et al., Arch. Intern. Med. 163, 59-64 (2003)
 De Abajo, F.J. et al., Br. Med. J. 319, 1106-1109 (1999)
 De Maistre, E. et al., Am. J. Med. 113, 530-532 (2002)
 Dent, L.A. et al., Pharmacotherapy 17, 170-172 (1997)
 Fachinformation Cipramil, Lundbeck GmbH (2008)
 Fachinformation Cymbalta, Eli Lilly Nederland B.V. (2008)
 Fachinformation Gladem, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (2007)
 Fachinformation Seroxat, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2008)

- Ford, M.A. et al., J. Clin. Psychopharmacol. 17, 110-112 (1997)
- Glueck, C. J. et al., J. Am. Med. Assoc. 295, 1517-1518 (2006)
- Hanger, H.C. et al., N. Z. Med. J. 108, 157 (1995)
- Layton, D. et al., Eur. J. Clin. Pharmacol. 57, 167-176 (2001)
- Limke, K.K. et al., Ann. Pharmacother. 36, 1890-1892 (2002)
- Nezelof, S. et al., Thérapie 52, 608-609 (1997)
- Opatrny, L. et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 66, 76-81 (2008)
- Pai, V.B. et al., Ann. Pharmacother. 30, 786-788 (1996)
- Van Walraven, C. et al., Br. Med. J. 323, 1-6 (2001)
- Woolfrey, S. et al., Br. Med. J. 307, 241 (1993)
- Yap, K.B. et al., Singapore Med. J. 40, 480-482 (1999)
- [53] Fachinformation Cymbalta 30 mg – magensaftresistente Hartkapseln.
- [54] MEDIS – Fachinformation:
 de Abajo, F.J. et al., Br. Med. J. 319, 1106-1109 (1999)
 Fachinformation Fluctin, Lilly Deutschland GmbH (2007)
 Fachinformation Tagonis, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2007)
 Loke, Y.K. et al., Aliment. Pharmacol. Ther. 27, 31-40 (2008)
 Mort, J.R. et al., Pharmacotherapy 26, 1307-1313 (2006)
 Oksbjerg-Dalton, S. et al., Arch. Intern. Med. 163, 59-64 (2003)
 Turner, N.S. et al., J. Intern. Med. 261, 205-213 (2007)
 Weinrieb, R.M. et al., J. Clin. Psychiatry 64, 1502-1510 (2003)
 Yuan, Y. et al., Am. J. Med. 119, 719-727 (2006)
- [55] 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) 101, 714–19.
- [56] Ammon et al. Arzneimittelneben- und -wechselwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 4. Auflage, 2001.
- [57] Carmen del Río M, Gómez J, Sancho M, Alvarez FJ. Alcohol, illicit drugs and medicinal drugs in fatally injured drivers in Spain between 1991 and 2000. Forensic Sci Int (2002) 127, 63–70.
- [58] Fachinformation Adamon SR 50 mg – Kapseln.

- [59] MEDIS – Fachinformation:
- Bagheri H. et al., Ann. Pharmacother. 33, 506 (1999)
- Bartle W.R. et al., J. Am. Med. Assoc. 265, 1260 (1991)
- Bell W.R., J. Am. Med. Assoc. 279, 702-703 (1998)
- Fachinformation Benuron, Bene-Arzneimittel GmbH (2006)
- Fachinformation Coumadin, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2005) i
- Fattinger K. et al., Eur. J. Clin. Pharmacol. 57, 863-867 (2002)
- Gebauer M. G., et al., Pharmacotherapy 23, 109-112 (2003)
- Hylek E.M. et al., J. Am. Med. Assoc. 279, 657-662 (1998)
- Kwan D. et al., J. Clin. Pharmacol. 39, 68-75 (1999)
- Lehmann D.F., Pharmacotherapy 20, 1464-1468 (2000)
- Mahe I., et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 59, 371-374 (2004)
- Ornetti P., et al., Rheumatology 44, 1584-1585 (2005)
- Shek K.L.A. et al., Pharmacotherapy 19, 1153-1158 (1999)
- Thijssen H. H., et al., Thromb. Haemost. 92, 797-802 (2004)
- [60] MEDIS – Fachinformation:
- Brackett C. C. et al., Pharmacotherapy 20, 229-233 (2000)
- Bray G. P. et al., Hum. Exp. Toxicol. 11, 265-270 (1992)
- Fachinformation Benuron, Novartis Consumer Health GmbH (2002)
- Fachinformation Rifa, Grünenthal GmbH (2004)
- McClements B. M. et al., 335, 1526 (1990)
- Miners J. O. et al., Clin. Pharmacol. Ther. 35, 480-486 (1984)
- Minton N. A. et al., Human. Toxicol. 7, 33-34 (1988)
- Nolan C. M. et al., Chest 105, 408-411 (1994)
- Perucca E. et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 7, 201-206 (1979)
- Prescott L. F. et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 12, 149-153 (1981)
- [61] MEDIS – Fachinformation:
- Böttcher, T. et al., Eur. Neurol. 38, 132-133 (1997)
- Denbow, C.F. et al., South. Med. J. 38, 981 (1990)
- Fachinformation Marcumar, Hoffmann-La Roche AG (2004)
- Fachinformation Tegretal, Novartis Pharma GmbH (2004)
- Fachinformation Zebinix, Bial-Portela & Ca., SA (2009)

- Kendall, A.G. et al., Ann. Intern. Med. 94, 280 (1981)
- Krämer, G. et al., Epilepsia 33, 1145-1149 (1992)
- Massey, E.W., Ann. Neurol. 13, 690-692 (1983)
- Ross, J.R.Y. et al., Br. Med. J. 280, 1415-1416 (1980)
- Schlienger, R. et al., Eur. Neuropsychopharmacol. 10, 219-221 (2000)
- [62] MEDIS – Fachinformation:
- Cachat, F. et al., Ann. Pharmacother. 36, 1399-1402 (2002)
- Fachinformation Adalat, Bayer Vital GmbH (2009)
- Fachinformation Manyper, Asche Chiesi GmbH (2008)
- Fachinformation Norvasc, Pfizer Pharma GmbH (2009)
- Fachinformation Rifa, Grünenthal GmbH (2008)
- Holtbecker, N. et al., Drug Metabol. Dispos. 24, 1121-1123 (1996)
- Tada, Y. et al., Am. J. Med. Sci. 303, 25-27 (1992)
- Tsuchihashi, K. et al., Heart Vessels 3, 214-217 (1987)
- Yasui-Furukori, N. et al., J. Clin. Pharmacol. 42, 100-103 (2002)
- Zaccara, G. et al., Ther. Drug Monit. 15, 39-42 (1993)
- [63] MEDIS – Fachinformation:
- Cappelleri J.C. et al., Am. Heart J. 130, 547-552 (1995)
- Cheseboro J.H. et al., Am. J. Cardiol. 51, 1537 (1983)
- Coumarin Aspirin Reinfarction Study Investigators, Lancet 350, 389-396 (1997)
- Dale J. et al., Am. Heart J. 99, 746 (1980)
- Fachinformation Aspirin, Bayer Vital GbmH (2005)
- Fachinformation Marcumar, Hoffmann-La Roche AG (2004)
- Fagan S.C. et al., Ann. Pharmacother. 28, 441-443 (1994)
- Gullov A.L., Arch. Intern. Med. 159, 1322-1328 (1999)
- Green D. et al., Clin. Pharmacol. Ther. 30, 378 (1981)
- Hiller E., Münch. Med. Wochenschr. 122, 1184 (1980)
- Hurlen M. et al., J. Intern. Med. 236, 299-304 (1994)
- Serlin M.J. et al., Clin. Pharmacol. Ther. 28, 493 (1980)
- [64] Fachinformation MARCOUMAR® - Tabletten Dezember 2008.
- [65] Fachinformation Mexalen 500 mg-Tabletten Februar 2010.

- [66] Fachinformation Neurotop retard 300 mg – Tabletten September 2010.
- [67] Seretide Diskus forte 50 Mikrogramm/500 Mikrogramm - einzeldosiertes Pulver zur Inhalation Dezember 2010.
- [68] Fachinformation Norvasc 5 mg – Tabletten Oktober 2010.
- [69] Fachinformation Lasix 40 mg Tabletten Februar 2010.
- [70] MEDIS – Fachinformation:
 Ahmad, S., South. Med. J. 84, 674-675 (1991)
 Cadiou, G. et al., Thromb. Haemost. 100, 685-692 (2008)
 de Hoon, J.N.J.M. et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 44, 399-401 (1997)
 Duursema, L. et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 39, 700-703 (1995)
 Ehrlich, A. et al., Eur. J. Clin. Pharmacol. 51, 277-281 (1996)
 Enderle, C. et al., BMC Gastroenterol. 1, 2-4 (2001)
 Fachinformation Coumadin, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2008)
 Fachinformation Nexium, AstraZeneca GmbH (2008)
 Fachinformation Pantozol, Nycomed GmbH (2009)
 Garcia, B. et al., Pharm. World Sci. 16, 231-232 (1994)
 Steinijans, V.W. et al., Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 32, 385-399 (1994)
 Sutfin, T. et al., Ther. Drug Monit. 11, 176-184 (1989)
 Unge, P. et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 34, 509-512 (1992)
 Uno, T. et al., Ther. Drug Monit. 30, 276-281 (2008)
 Vreeburg, E.M. et al., Scand. J. Gastroenterol. 32, 991-994 (1997)
- [71] Fachinformation Pantoloc 40 mg – Filmtabletten April 2010.
- [72] MEDIS – Fachinformation:
 Beller G.A. et al., Am. J. Cardiol. 33, 225 (1974)
 Fachinformation Dytide H, Mibe GmbH Arzneimittel (2005)
 Fachinformation Lanitop, Hoffmann-La Roche AG (2005)
 Gennari F.J., N. Engl. J. Med. 339, 451-458 (1998)
 Hooymans P.M. et al., Clin. Pharm. 4, 404-413 (1985)
 Jelliffe R.W. et al., Ann. Intern. Med. 78, 821 (1973)
 Jorgensen A.S. et al., Acta Med. Scand. 188, 179 (1970)

- Steiness E. et al., Br. Heart J. 38, 167-172 (1976)
- Widmer P. et al., Eur. J. Clin. Pharmacol. 49, 31-36 (1995)
- [73] Fachinformation Digimerck 0,07 mg – Tabletten Juli 2009.
- [74] MEDIS – Fachinformation:
- Arauz-Pacheco C. et al., Am. J. Med. 89, 811-813 (1990)
- Bergemann R. et al., Schweiz. Med. Wochenschr. 122, 1369-1376 (1992)
- Fachinformation Xanef, MSD Sharp & Dohme GmbH (2005)
- Fachinformation Euglucon N, Aventis Pharma Deutschland GmbH (2004)
- Ferriere M. et al., Ann. Intern. Med. 102, 134-135 (1985)
- Helgeland A. et al., Lancet 872-875 (1986)
- Herings R.M.C. et al., Lancet 345, 1195-1198 (1995)
- McMurray J. et al., Lancet 1035 (1986)
- Pollare T. et al., N. Engl. J. Med. 321, 868-873 (1989)
- Rett K. et al., N. Engl. J. Med. 319, 1609 (1988)
- [75] MEDIS – Fachinformation:
- Amery A. et al., Lancet 681-683 (1978)
- Bengtsson C., et al., J. Intern. Med. 231, 583-588 (1992)
- Fachinformation Actraphane, Novo Nordisk A/S (2005)
- Fachinformation Aquaphor, Lilly Deutschland GmbH (2004)
- Fachinformation Euglucon N, Aventis Pharma Deutschland GmbH (2004)
- Fachinformation Hygroton, Mibe GmbH Arzneimittel (2004)
- Fachinformation Novonorm, Novo Nordisk A/S (2005)
- Gurwitz J.H. et al., Ann. Intern. Med. 118, 273-278 (1993)
- Harper R., et al., Br. Med. J. 309, 226-230 (1994)
- Lowder N.K. et al., Drug Intell. Clin. Pharm. 22, 969-972 (1988)
- Murphy M.B. et al., Lancet 1293-1295 (1982)
- Siegel D., et al., Hypertension 23, 688-694 (1994)
- [76] Fachinformation Enalapril-HCT Sandoz 20 mg/12,5 mg – Tabletten März 2010.
- [77] MEDIS – Fachinformation:
- Cattaneo A.G. et al., Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 28, 229-234 (1990)
- Fachinformation Aspirin, Bayer Vital GmbH & Co. KG (2005)

- Fachinformation Euglucon N, Aventis Pharma Deutschland GmbH (2004)
- Fachinformation Novonorm, Novo Nordisk A/S (2005)
- Kubacka R.T. et al., Ann. Pharmacother. 30, 20-26 (1996)
- Logie A.W. et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 3, 1027 (1976)
- Micossi P. et al., Diabetes 27, 1196 (1978)
- Prince R.L. et al., Metabolism 30, 293-298 (1981)
- Richardson T. et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 22, 43 (1986)
- [78] Fachinformation CorProtect ratiopharm 100 mg Tabletten Oktober 2010.
- [79] MEDIS – Fachinformation:
- Beaudry C. et al., Can. Med. Assoc. J. 108, 887-890 (1973)
- Bruno A. et al., Eur. J. Clin. Pharmacol. 43, 47-50 (1992)
- Bruno A. et al., Eur. J. Clin. Pharmacol. 46, 411-415 (1994)
- Fachinformation Budenofalk, Dr. Falk Pharma GmbH (2003)
- Pandit M. K. et al., Ann. Intern. Med. 118, 529-539 (1993)
- Tappy L. et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 79, 1063-1069 (1994)
- [80] Fachinformation Glucophage 1000 mg - Filmtabletten Oktober 2007.
- [81] Fachinformation Urbason 4 mg Tabletten Februar 2011.
- [82] MEDIS – Fachinformation:
- Carson J. L., et al., Am. J. Med. 91, 223-228 (1991)
- Emmanuel J.H. et al., Postgrad. Med. J. 47, 227-232 (1971)
- Fachinformation Decortin H, Merck Pharma GmbH (2006)
- Fachinformation Voltaren, Novartis Pharma GmbH (2002)
- Pecora P. G., et al., Ann. Pharmacother. 30, 870-872 (1996)
- Richy F., et al., Ann. Rheum. Dis. 63, 759-766 (2004)
- Rossi A.C., Br. Med. J. 294, 147-150 (1987)
- Schwarzt J.I., et al., J. Clin. Pharmacol. 43, 187-192 (2003)
- Silvani M. C., et al., Eur. J. Clin. Pharmacol. 62, 235-241 (2006)
- [83] MEDIS – Fachinformation:
- Beaudry C. et al., Can. Med. Assoc. J. 108, 887-890 (1973)
- Bruno A. et al., Eur. J. Clin. Pharmacol. 43, 47-50 (1992)
- Bruno A. et al., Eur. J. Clin. Pharmacol. 46, 411-415 (1994)

- Fachinformation Budenofalk, Dr. Falk Pharma GmbH (2003)
- Pandit M. K. et al., Ann. Intern. Med. 118, 529-539 (1993)
- Tappy L. et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 79, 1063-1069 (1994)
- [84] Fachinformation NovoMix 30 Penfill 100 E/ml, Injektionssuspension in einer Zylinderampulle Dezember 2004.
- [85] Hakim R, Tolis G, Goltzman D, Meltzer S, Friedman R. Severe hypercalcemia associated with hydrochlorothiazide and calcium carbonate therapy. *Can Med Assoc J* (1979) 121, 591–4.
- [86] MEDIS – Fachinformation:
- Butner L.E. et al., Ann. Intern. Med. 132, 595 (2000)
- Campbell N.R.C. et al., Ann. Intern. Med. 117, 1010-1013 (1992)
- Campbell J.A. et al., Ann. Intern. Med. 121, 152 (1994)
- Csako G. et al., Ann. Pharmacother. 35, 1578-1583 (2001)
- Fachinformation Euthyrox, Merck KGaA (2001)
- Fachinformation Fosrenol, Shire Pharmaceutical Contracts Ltd (2008)
- Fachinformation Frubiase, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (2003)
- Fachinformation Kompensan, McNeil Consumer Health Care GmbH (2008)
- Fachinformation Tardyferon, Pierre Fabre Pharma GmbH (2008)
- Havrankova J. et al., Ann. Intern. Med. 117, 445-446 (1992)
- Khan F., Ann. Intern. Med. 118, 317 (1993)
- Leger C.S. et al., Endocrinologist 9, 493-495 (1999)
- Liel Y. et al., Am. J. Med. 97, 363-365 (1994)
- Mersebach H. et al., Pharmacol. Toxicol. 84, 107-109 (1999)
- Schneyer C.R. et al., J. Am. Med. Assoc. 279, 750 (1998)
- Shakir K.M.M. et al., South. Med. J. 90, 637-639 (1997)
- Sherman S.I. et al., Am. J. Med. 96, 531-535 (1994)
- Singh N. et al., J. Am. Med. Assoc. 283, 2822-2825 (2000)
- Sperber A. et al., Arch. Intern. Med. 152, 183-184 (1992)
- Weitzman, P. et al., Thyroid 19, 77-79 (2009)
- [87] Fachinformation Jodthyrox-Tabletten, Jänner 2011.

- [88] Plumb, D.: Veterinary Drug Handbook. John Wiley & Sons, 7. Auflage, 2011.
- [89] Fachinformation Wellbutrin XR 150 mg-Retardtabletten Juli 2008.
- [90] Fachinformation Zyvoxid 600 mg – Filmtabletten August 2010.
- [91] Anon. Sedative effects of drugs linked to accidents. Pharm J (1994) 253, 564.
- [92] Fachinformation Zoldem 10 mg-Filmtabletten Dezember 2010.
- [93] Fachinformation Aquaphoril-Tabletten April 2006.
- [94] MEDIS – Fachinformation:
 Boutitie F., et al., Circulation, 99, 2268-2275 (1999)
 Fachinformation Beloc-Zok, Astra Zeneca GmbH (2004)
 Fachinformation Cordarex, Sanofi-Synthelabo GmbH (2002)
 Leor J., et al., Am. Heart. J., 116, 206-207 (1988)
 Werner D. et al., Am. J. Cardiol. 94, 1319-1321 (2004)
- [95] Fachinformation Carvedilol „1A Pharma“ 25 mg – Tabletten Oktober 2007.
- [96] Fachinformation Amiodaron - Austropharm 150 mg - Konzentrat zur Infusionsbereitung September 2009.
- [97] MEDIS – Fachinformation:
 Baker S.E. et al., Ann. Pharmacother. 36, 1722-1726 (2002)
 Fachinformation Avalox, Bayer Vital GmbH & Co. KG (2005)
 Fachinformation Bonoq, Grünenthal GmbH (2002)
 Fachinformation Ciprobay, Bayer Vital GmbH & Co. KG (2003)
 Fachinformation Tavanic, Aventis Pharma Deutschland GmbH (2006)
 Gajjar D.A. et al., Pharmacotherapy 20, 76S-86S (2000)
 Hussein G. et al., Clin. Res. Regul. Aff. 19, 333-339 (2002)
 Le Blanc M. et al., Pharmacotherapy 24, 926-931 (2004)
 Menzies D.J. et al., Am. J. Med. 113, 232-234 (2002)
 Parilo M.A., J. Pharm. Tech. 18, 319-320 (2002)
 Roberge R.J. et al., Ann. Emerg. Med. 36, 160-163 (2000)
 Tailor S.A.N. et al., Can. J. Hosp. Pharm. 57, 12-17 (2004)
 Zvonar R., Am. J. Health-Syst. Pharm. 63, 2087-2092 (2006)

- [98] Fachinformation Ciprofloxacin „Genericon“ 250 mg-Filmdabletten.
- [99] MEDIS – Fachinformation:
 Amery A. et al., Lancet 681-683 (1978)
 Bengtsson C., et al., J. Intern. Med. 231, 583-588 (1992)
 Fachinformation Actraphane, Novo Nordisk A/S (2005)
 Fachinformation Aquaphor, Lilly Deutschland GmbH (2004)
 Fachinformation Euglucon N, Aventis Pharma Deutschland GmbH (2004)
 Fachinformation Hygroton, Mibe GmbH Arzneimittel (2004)
 Fachinformation Novonorm, Novo Nordisk A/S (2005)
 Gurwitz J.H. et al., Ann. Intern. Med. 118, 273-278 (1993)
 Harper R., et al., Br. Med. J. 309, 226-230 (1994)
 Lowder N.K. et al., Drug Intell. Clin. Pharm. 22, 969-972 (1988)
 Murphy M.B. et al., Lancet 1293-1295 (1982)
 Siegel D., et al., Hypertension 23, 688-694 (1994)
- [100] Humalog® (insulin lispro) package insert. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; 2004 Jun.
- [101] Fachinformation Co-Diovan forte 160 mg/12,5 mg – Filmdabletten Mai 2009.
- [102] Humalog® (insulin lispro) package insert. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; 2004 Jun.
- [103] Fachinformation Accuzide- Filmdabletten September 2010.
- [104] Kubacka RT, Antal EJ, Juhl RP et al. Effects of aspirin and ibuprofen on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in healthy subjects. Ann Pharmacother 1996;30:20—6.
- [105] Kubacka RT, Antal EJ, Juhl RP et al. Effects of aspirin and ibuprofen on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in healthy subjects. Ann Pharmacother 1996;30:20—6.
- [106] Gilbert RE, Cooper ME, Krum H. Drug Administration in Patients with Diabetes Mellitus, Safety Considerations. Drug Safety 1998;18:441—55. Luna B, Feinglos MN. Drug-induced hyperglycemia. JAMA 2001;286:1945—8.
- [107] Luna B, Feinglos MN. Drug-induced hyperglycemia. JAMA 2001;286:1945—8.

- [108] MEDIS – Fachinformation:
 Boutitie F., et al., Circulation, 99, 2268-2275 (1999)
 Fachinformation Beloc-Zok, Astra Zeneca GmbH (2004)
 Fachinformation Cordarex, Sanofi-Synthelabo GmbH (2002)
 Leor J., et al., Am. Heart. J., 116, 206-207 (1988)
 Werner D. et al., Am. J. Cardiol. 94, 1319-1321 (2004)
- [109] Fachinformation NOMEXOR 5 mg – Tabletten August 2007.
- [110] Fachinformation Amiodaron Sandoz ® 200 mg– Tabletten November 2010.
- [111] MEDIS – Fachinformation:
 Brooks, T.W.A. et al., Pharmacotherapy 27, 684-690 (2007)
 Bruschi, C. et al., Am. J. Cardiol. 61, 53C-54C(1988)
 Clauzel, A.M. et al., Am. Rev. Respir. Dis. 139, A510 (1989)
 Fachinformation Bambec, AstraZeneca GmbH (2009)
 Fachinformation Carvedilol ratiopharm, Ratiopharm GmbH (2007)
 Fachinformation Partusisten, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (2009)
 Glaab, T. et al., Internist 45, 221-227 (2004)
 Lippert, F.K. et al., Anesth. Analg. 82, 211-213 (1996)
 Miki, A. et al., Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 41, 358-364 (2003)
 Salpeter, S. R. et al., Ann. Intern. Med. 137, 715-725 (2002)
 van Gestel, Y.R.B.M. et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 178, 695-700 (2008)
 van Zyl, A.I. et al., Chest 95, 209-213 (1989)
 Wheeldon, N.M. et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 34, 337-343 (1992)
 Worth, H., Pneumologie 55, 53-56 (2001)
- [112] Fachinformation Berodual® - Dosieraerosol August 2010.
- [113] Brockes, C., P. Erne: Kardiovaskuläre Medizin. 2005; 8 :190–203.
- [114] MEDIS – Fachinformation:
 Fachinformation Actraphane, Novo Nordisk A/S (2005)
 Fachinformation Beloc-Zok, Astra Zeneca GmbH (2004)
 Lippert F.K. et al., Anesth. Analg. 82, 211-213 (1996)
 Mills G.A. et al., Drug Intell. Clin. Pharm. 19, 246-251 (1985)

- Pandit M.K. et al., Ann. Intern. Med. 118, 529-539 (1993)
- Pollare T. et al., Br. Med. J. 298, 1152-1157 (1989)
- Popp D.A. et al., Diabetes Care 7, 243-247 (1984)
- Sinclair A.J. et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 30, 699-702 (1990)
- Velde T.M. et al., Arch. Intern. Med. 143, 167 (1983)
- [115] med info Steiermärkische Gebietskrankenkasse Mai 2010 20. Jg. / Nr. 7 / 2010.
- [116] Biesalski H.K., Fürst P., Kasper H., Kluthe R., Pöler W., Puchstein C., Stähelin H.B.: Ernährungsmedizin: nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer 2004.
- [117] Bundesministerium für Gesundheit: e-Medikation. März 2011.
<https://www.gesundheit.gv.at/Portal.Node/ghp/public/content/e-medikation-einleitung.html>.
- [118] Schuler J. et al.: Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internalmedicine patients in Austria. Wien Klin Wochenschr. 2008; 120:733-741.
- [119] Fick, D., J. Cooper, W. Wade, J. Maclean: Arch Intern Med 2003, 163, 2716. Erratum 2004, 164, 1701.

Anhang

Abstract

Im Rahmen der Diplomarbeit wurde mit Hilfe von vier Online-Datenbanken untersucht, welche Interaktionen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion häufig potentiell auftreten können und als wie praxistauglich der Einsatz von Datenbanken hierfür zu bewerten ist. Von November 2009 bis Ende Februar 2010 wurde die Medikation von 203 neu aufgenommenen Patienten der Akutgeriatrie des Kaiser-Franz-Josef-Spitals analysiert. 63 Patienten davon bekamen Medikamente verabreicht, bei denen eine Anpassung aufgrund der Nierenfunktion nötig ist.

Diese 63 Patienten erhielten durchschnittlich 10,59 Medikamente. Den größten Anteil davon (31,96 %) nahmen Arzneimittel mit der Indikation „Herztherapie“ ein. Die vier Online-Datenbanken registrierten insgesamt 275 Interaktionen, wobei fast ein Viertel (21,43 %) Arzneistoffen mit der Indikation „kardiovaskuläres System“ zuzuordnen ist, gefolgt von Diuretika (20,03 %) sowie antithrombotischen Mitteln / Thrombozytenaggregationshemmern (17,42 %).

Die Analyse der Folgen der Interaktionen ergab, dass insgesamt 259 mögliche unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen auftreten könnten, was die Wichtigkeit der Prüfung auf Interaktionen unterstreicht. Die drei häufigsten Folgen waren eine verminderte diuretische und antihypertensive Wirkung (15,44 %), eine verstärkte blutgerinnungshemmende Wirkung (10,04 %) und die Gefahr einer Hypoglykämie (8,49 %).

Von den aufgrund der Nierenfunktion des Patienten anzupassenden Arzneistoffen waren Bisoprolol, Metformin und Clopidogrel am häufigsten an Interaktionen beteiligt. Unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen wären unter anderem eine verstärkte Wirkung des Betablockers, Blutungsgefahr und die Gefahr einer Hyperglykämie.

Als Kritik an der Überprüfung auf Interaktionen mit den Online-Datenbanken sei zu nennen, dass die Einstufung der Interaktion nach Schweregrad unabhängig von der Nierenfunktion des Patienten erfolgt. Dies führt dazu, dass in manchen Fällen, Interaktionen als zu harmlos eingestuft werden. Eine Überprüfung mit den Datenbanken alleine ist daher nicht ausreichend.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Michael Straßl
geboren am	18.10.1980 in Wien, ledig
Staatsbürgerschaft	Österreich
wohnhaft in	Reklewskigasse 2-10/15/162, 1230 Wien

Ausbildung

seit 10.1999	Studium der Pharmazie an der Universität Wien
09.1991 - 06.1999	Bundesgymnasium und Bundesrealgymnasium GRG 23
09.1987 – 06.1991	Volksschule Mater Salvatoris, 1070 Wien

Berufserfahrung

seit 10.2007	Aushilfe (4 h/Woche, Vollzeit im Juli 2008 und August 2009) Margarethen-Apotheke (Mag .pharm. Günter Ubl), 1050 Wien
02.2002 - 01.2003	Zivildienst Pflegeheim Liesing, Krankentransport