universität wien

# DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

## Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen bei hospitalisierten Patienten nach Nierentransplantation

verfasst von

Julia Petrak

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, >2015<

| | |
|---|---|
| Studienkennzahl lt. Studienblatt: | A 449 |
| Studienrichtung lt. Studienblatt: | Diplomstudium Pharmazie |
| Betreut von: | ao. Prof. Dr. Rosa Lemmens-Gruber |

suchen wissen

ich was suchen
ich nicht wissen was suchen
ich nicht wissen wie wissen was suchen
ich suchen wie wissen was suchen

ich wissen was suchen
ich suchen wie wissen was suchen
ich wissen ich suchen wie wissen was suchen
ich was wissen

Ernst Jandl
die bearbeitung der mütze, 1978

# DANKSAGUNG

An dieser Stelle danke ich Frau Prof. Lemmens-Gruber. Sie hat mir die Zusammenarbeit mit dem Allgemeinen Krankenhaus Wien - Medizinischer Universitätscampus und der dortigen nephrologischen Station ermöglicht.

Im Besonderen möchte ich mich bei Herrn Dr. Stemer bedanken, denn er ist der Spiritus Rector hinter dieser Studie. Er hat sie nicht nur entworfen und geplant, sondern er hat mich auch stets während des Ausarbeitungsprozesses unterstützt. Seine fachlichen Ratschläge und kritischen Kommentare sowie die rasche Überprüfung der Arbeit haben wesentlich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen.
Auch Herrn Prof. Watschinger danke ich für die Betreuung der Studie und dafür, dass er mir die Einsicht der Patientenakten in der nephrologischen Station ermöglicht hat. Auch ohne ihn wäre diese Erhebung nicht zustande gekommen.

Besonderen Dank möchte ich insbesondere meiner Familie aussprechen. Meine Eltern haben mich während des gesamten Studiums immer moralisch und auch finanziell unterstützt. Ohne ihre große Hilfe hätte ich nicht studieren können. Dies gilt auch für Christiane und Karl Robert, auch sie haben mir diesbezüglich mehr als großzügig geholfen.

Den größten Dank möchte ich aber meinem Freund Florian aussprechen. Das Studium gleicht einem Hürdenlauf und ohne seine Unterstützung wäre mir das nicht immer so gut gelungen. Stets bietet er mir seine Schultern zum Anlehnen – dies hat mir immer geholfen, schwierige Zeiten zu meistern, nicht nur bezüglich des Studiums.
Als Germanist fiel es ihm nicht immer leicht, meinen fachlichen Ergüssen aus Interesse zu folgen, er hat mir jedoch immer ein offenes Ohr geschenkt und meine gesamte Arbeit korrigiert. Auch dafür bin ich ihm wirklich sehr dankbar.

Ebenso meinen Freundinnen und Freunden, besonders Julia, danke ich, dass sie mir stets zur Seite gestanden sind.

# INHALTSVERZEICHNIS

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS** ..... **IV**

**ABBILDUNGSVERZEICHNIS** ..... **V**

**TABELLENVERZEICHNIS** ..... **VI**

**1 EINLEITUNG** ..... **1**

**2 GRUNDLAGEN DER ARZNEIMITTEL-INTERAKTIONEN** ..... **3**

2.1 Definition Arzneimittel-Interaktion ..... 3

2.2 Einteilung der Arzneimittel-Interaktionen ..... 3

*2.2.1 Pharmakodynamische Interaktionen* ..... *4*

*2.2.2 Pharmakokinetische Interaktionen* ..... *5*

2.2.2.1 Cytochrom-P450-Enzyme – großes pharmakokinetisches Interaktionspotential ..... 6

2.2.2.2 Interaktionspotential der Arzneistofftransporter ..... 8

2.3 Drug Monitoring und Erkennen von Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen ..... 9

2.4 Arzneimittel-Interaktionsdatenbanken ..... 10

2.5 Prävalenz und klinische Relevanz von Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen ..... 12

**3 GRUNDLAGEN DER THERAPIE VON NIERENTRANSPLANTIERTEN PATIENTEN** ..... **14**

3.1 Therapie der terminalen Niereninsuffizienz ..... 14

*3.1.1 Ätiologie und Epidemiologie der chronischen Niereninsuffizienz* ..... *14*

*3.1.2 Nierenfunktion* ..... *15*

*3.1.3 Arten der Nierenersatztherapie* ..... *16*

3.2 Die ersten drei postoperativen Monate – erhöhtes Risiko für Transplantatabstossungen ..... 19

3.3 Die späte postoperative Phase ..... 22

3.4 Überwachung der Nierenfunktion ..... 22

3.5 Arzneimitteldosierungen und eingeschränkte Nierenfunktion ..... 23

3.6 Immunsuppressiva ..... 24

*3.6.1 Induktionstherapie* ..... *25*

*3.6.2 Frühe und langfristige Erhaltungstherapie* ..... *25*

*3.6.3 Therapie der Abstoßungsreaktionen* ..... *28*

*3.6.4 Pharmakokinetik der immunsuppressiven Arzneistoffe* ..... *29*

*3.6.5 Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen durch die immunsuppressive Kombinationstherapie* ..... *30*

3.7 Therapie der Komorbiditäten und relevante Wechselwirkungen mit Immunsuppressiva ..... 32

*3.7.1 Infektionskrankheiten* ..... *32*

3.7.1.1 Inzidenz von Infektionskrankheiten ..... 32

3.7.1.2 Antiinfektive Chemoprophylaxe ..... 34

3.7.1.3 Interaktionen durch die antiinfektive Therapie ..... 34

*3.7.2 Kardiovaskuläre Komplikationen* ..... *39*

3.7.2.1 Therapie der Hypertonie und mögliche Wechselwirkungen ..... 40

3.7.2.2 Therapie der Hyperlipidämie und mögliche Wechselwirkungen ..... 41
3.7.2.3 Therapie von Hyperglykämie und mögliche Wechselwirkungen ..... 42
*3.7.3 Psychische Erkrankungen ..... 43*
*3.7.4 Andere Wechselwirkungen ..... 44*

**4 PRÄVALENZ VON ARZNEIMITTEL-ARZNEIMITTEL-INTERAKTIONEN BEI HOSPITALISIERTEN PATIENTEN ..... 46**

4.1 LITERATURRECHERCHE ..... 46
*4.1.1 Prävalenz von Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen ..... 50*
*4.1.2 Risikofaktoren ..... 51*
*4.1.3 Datenbanken und Messmethoden ..... 52*
*4.1.4 Klinische Relevanz ..... 52*
4.2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE ..... 54

**5 ZIEL DER ARBEIT ..... 58**

**6 METHODIK ..... 58**

6.1 STUDIENORT UND DATENSAMMLUNG ..... 58
*6.1.1 Demografische und klinische Patientendaten ..... 59*
*6.1.2 Daten zur Medikation und potentiellen Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen ..... 60*
6.1.2.1 Medikation ..... 60
6.1.2.2 Interaktionsdatenbanken und potentielle Wechselwirkungen ..... 60
6.2 AUSWERTUNG DER STUDIENERGEBNISSE ..... 63
*6.2.1 Ranking ..... 63*
*6.2.2 Statistische Auswertung ..... 64*

**7 ERGEBNISSE ..... 65**

7.1 STUDIENPOPULATION ..... 65
*7.1.1 Demografische Daten ..... 66*
*7.1.2 Klinische Daten ..... 66*
7.2 MEDIKATION ..... 70
*7.2.1 Allgemeine Daten ..... 70*
*7.2.2 Immunsuppressive Therapie ..... 74*
*7.2.3 Pharmakotherapie der Komorbiditäten ..... 76*
7.2.3.1 Alimentäres System und Stoffwechsel ..... 78
7.2.3.2 Blut und blutbildende Organe ..... 80
7.2.3.3 Kardiovaskuläres System ..... 82
7.2.3.4 Antiinfektiva für systemische Gabe ..... 84
7.3 CHARAKTERISIERUNG DER ARZNEIMITTEL-ARZNEIMITTEL-INTERAKTIONEN ..... 86
*7.3.1 Allgemeine Daten ..... 86*
*7.3.2 Konkordanz der Interaktionsdatenbanken ..... 88*
*7.3.3 Krankenhausaufenthalt und potentielle Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen ..... 92*
7.3.3.1 Aufenthaltsdauer und Anzahl pAAI bei der Entlassung ..... 92
7.3.3.2 Medikationsänderungen pro Tag und Änderung der Anzahl der pAAI ..... 94

*7.3.4 Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen durch Immunsuppressiva ..... 96*
7.3.4.1 Allgemeine Daten ..... 96
7.3.4.2 Konkordanz der Datenbanken ..... 97
7.3.4.3 Verteilung der Immunsuppressiva ..... 98
*7.3.5 Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen durch die Therapie der Komorbiditäten ..... 100*
*7.3.6 Risikobeurteilte Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen ..... 103*
7.3.6.1 Die TOP 25 Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen zum Zeitpunkt Aufnahme ..... 107
7.3.6.2 Die TOP 25 Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen zum Zeitpunkt Entlassung ..... 108
7.3.6.3 Die TOP 31 Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen – beide Zeitpunkte zusammengefasst ..... 109

**8 DISKUSSION ..... 115**

8.1 REPRÄSENTATIVITÄT UND VERALLGEMEINBARKEIT ..... 115
8.2 DEMOGRAFISCHE UND KLINISCHE DATEN ..... 115
8.3 MEDIKATION ..... 116
8.4 KONKORDANZ DER DATENBANKEN UND KLINISCHE RELEVANZ ..... 125
8.5 PRÄVALENZ POTENTIELLER ARZNEIMITTEL-ARZNEIMITTEL-INTERAKTIONEN ..... 128
8.6 RISIKOBEURTEILUNG UND KLINISCHE RELEVANZ ..... 131
8.7 LIMITATIONEN ..... 138
8.8 SCHLUSSFOLGERUNG ..... 139

**9 ZUSAMMENFASSUNG ..... 140**

9.1 ZUSAMMENFASSUNG ..... 140
9.2 ABSTRACT ..... 141

**LITERATURVERZEICHNIS ..... 142**

**APPENDIX ..... 150**

**CURRICULUM VITAE ..... 152**

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|---|---|
| ACE | Angiotensin converting enzyme |
| AKH Wien | Allgemeines Krankenhaus Wien |
| ARB | Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker |
| ATC-Code | Anatomischer Therapeutischer Chemischer Code |
| AZA | Azathioprin |
| AZM | Arzneimittel |
| AZS | Arzneistoff |
| BMI | Body Mass Index |
| BMT | Bone Marrow Transplantation |
| CD | cluster of differentiation |
| CI | contraindicated |
| CKD | chronic kidney disease |
| CNI | Calcineurin-Inhibitor |
| CrCl | Kreatinin-Clearance |
| CTLA-4 | cytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4 |
| CyA | Ciclosporin A |
| DRP | drug-related problem |
| FK | Tacrolimus |
| GFR | glomeruläre Filtrationsrate |
| HD | Hämodialyse |
| HSCT | Hematopoietic Stem Cell Transplantation |
| L | leicht bzw. geringfügig |
| M | moderat bzw. mittel |
| MA | major |
| mAAI | mögliche Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktion |
| MDRD | Modification of Diet in Renal Disease |
| MI | minor |
| MMF | Mycophenolatmofetil |
| MPA | Mycophenolsäure |
| mTOR | mammalian target of rapamycin |
| NET | Nierenersatztherapie |
| NODAT | New Onset Diabetes After Transplantation |
| NTX | Nierentransplantation |
| NW | Nebenwirkung |
| pAAI | potentielle Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktion |
| PD | Peritonealdialyse |
| PD | pharmakodynamisch |
| P-gp | P-Glykoprotein |
| PK | pharmakokinetisch |
| PPI | Protonenpumpen-Inhibitor |
| pWW | potentielle Wechselwirkung |
| rATG | rabbit-Antithymocyten-Globulin |
| S | schwerwiegend |
| St.p.NTX | Status post Nierentransplantation |
| TDM | Therapeutisches Drug Monitoring, Medikamentenüberwachung |
| UAW | unerwünschte Arzneimittel-Wirkung |
| WW | Wechselwirkung |

# ABBILDUNGSVERZEICHNIS


ABBILDUNG 1: ANZAHL AN PATIENTEN MIT FUNKTIONIERENDEM TRANSPLANTAT IN ÖSTERREICH VON 2003-2012 (KRAMAR 2013) ... 1

ABBILDUNG 2:RENALE GRUNDLEIDEN BEI PATIENTEN MIT NIERENERSATZTHERAPIE IN ÖSTERREICH 2012 (KRAMAR 2013)..... 14

ABBILDUNG 3: DURCHGEFÜHRTE NTX IN ÖSTERREICH 2003-2012 (KRAMAR 2013)..... 18

ABBILDUNG 4: TODESURSACHEN BEI NIERENERSATZTHERAPIE IN ÖSTERREICH BEI ÜBER 90 TAGE THERAPIEDAUER (KRAMAR 2013) ... 22

ABBILDUNG 5: WIRKMECHANISMEN DER IMMUNSUPPRESSIVA NACH BEIMLER ET AL. (2014) ..... 24

ABBILDUNG 6: AUSWAHLVERFAHREN DER LITERATURRECHERCHE ..... 46

ABBILDUNG 7: AUSWAHL DER STUDIENPOPULATION..... 65

ABBILDUNG 8: PRÄVALENZ RENALER GRUNDLEIDEN..... 66

ABBILDUNG 9: PRÄVALENZ DER KOMORBIDITÄTEN ..... 67

ABBILDUNG 10: HÄUFIGKEITEN DER VERABREICHUNG AUS DEN ANATOMISCHEN HAUPTGRUPPEN ..... 72

ABBILDUNG 11: ANZAHL DER VERABREICHTEN ARZNEISTOFFE/PATIENTEN ..... 73

ABBILDUNG 12: HÄUFIGKEIT DER VERABREICHUNG DER IMMUNSUPPRESSIVA INKLUSIVE GLUCOCORTICOIDE ..... 74

ABBILDUNG 13: HÄUFIGKEIT DER VERABREICHUNG AUS DER CHEMISCHEN SUBGRUPPE A ..... 80

ABBILDUNG 14: HÄUFIGKEIT DER VERABREICHUNG AUS DER CHEMISCHEN SUBGRUPPE B ..... 81

ABBILDUNG 15: HÄUFIGKEIT DER VERABREICHUNG AUS DER CHEMISCHEN UNTERGRUPPE C ..... 84

ABBILDUNG 16: HÄUFIGKEIT DER VERABREICHUNG AUS DER CHEMISCHEN SUBGRUPPE J ..... 85

ABBILDUNG 17: ANZAHLEN PAAI/RELEVANZSTUFE DER EINZELNEN DATENBANKEN ZUM ZEITPUNKT AUFNAHME ..... 89

ABBILDUNG 18: ANZAHLEN PAAI/RELEVANZSTUFE DER EINZELNEN DATENBANKEN ZUM ZEITPUNKT ENTLASSUNG ..... 89

ABBILDUNG 19: ÄNDERUNGEN IN DER ANZAHL DER PAAI/AUFENTHALTSKATEGORIE ..... 93

ABBILDUNG 20: ÄNDERUNGEN IN DER ANZAHL DER PAAI/MEDIKATIONSÄNDERUNGS-KATEGORIE..... 95

ABBILDUNG 21: ANZAHL AN PAAI MIT IMMUNSUPPRESSIVA BZW. ARZNEISTOFFEN ZUR THERAPIE DER KOMORBIDITÄTEN ..... 96

ABBILDUNG 22: HÄUFIGKEIT DES AUFTRETENS PAAI MIT IMMUNSUPPRESSIVA BZW. ARZNEISTOFFEN ZUR THERAPIE DER KOMORBIDITÄTEN ..... 96

ABBILDUNG 23: VERGLEICH DER DATENBANKEN BEZÜGLICH DER ANZAHL DER PAAI/RELEVANZSTUFE MIT IMMUNSUPPRESSIVA ZUM ZEITPUNKT AUFNAHME..... 97

ABBILDUNG 24: : VERGLEICH DER DATENBANKEN BEZÜGLICH DER ANZAHL DER PAAI/RELEVANZSTUFE MIT IMMUNSUPPRESSIVA ZUM ZEITPUNKT ENTLASSUNG..... 97

ABBILDUNG 25: ANZAHL AN PAAI MIT IS-BETEILIGUNG ..... 98

ABBILDUNG 26: HÄUFIGKEIT DES AUFTRETENS VON PAAI DURCH DIE THERAPIE DER KOMORBIDITÄTEN..... 103

ABBILDUNG 27: PRÄVALENZ DER DURCH RISIKOBEURTEILUNG GERANKTEN PAAI ZUM ZEITPUNKT AUFNAHME..... 107

ABBILDUNG 28: PRÄVALENZ DER DURCH RISIKOBEURTEILUNG GERANKTEN PAAI ZUM ZEITPUNKT ENTLASSUNG..... 108

ABBILDUNG 29: VERORDNUNG VON LIPIDSTOFFWECHSEL-BEEINFLUSSENDEN ARZNEISTOFFEN..... 123

# TABELLENVERZEICHNIS


TABELLE 1: BEISPIELE FÜR PHARMAKODYNAMISCHE INTERAKTIONEN ..... 4

TABELLE 2: SUBSTRATE, HEMMER UND INDUKTOREN FÜR CYTOCHROM-P450-ENZYME (HAFNER ET AL. 2010, HARTSHORN UND TATRO 2011, MEDIQ 2014) ..... 6

TABELLE 3: AUSGEWÄHLTE GEMEINSAME SUBSTRATE, INDUKTOREN UND INHIBITOREN VON P-GP UND CYP3A4 (MEDIQ 2014, HAFNER ET AL. 2010, HARTSHORN UND TATRO 2011) ..... 8

TABELLE 4: BEWERTENDER ALGORITHMUS MIT NUMERISCHER KLASSIFIKATION NACH NARANJO (HARTMANN 2010) ..... 10

TABELLE 5: STADIEN DER CHRONISCHEN NIERENINSUFFIZIENZ (KDIGO 2009) ..... 15

TABELLE 6: SCHÄTZFORMELN ZUR BERECHNUNG DER NIERENFUNKTION (COCKCROFT UND GAULT 1976, LEVEY ET AL. 2007) ..... 16

TABELLE 7: ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT FÜR PATIENTEN UND NIERE; VERGLEICH SPENDERART UND ZEITPERIODE (NOORDZIJ ET AL. 2014) ..... 18

TABELLE 8: DOSISANPASSUNG BEI NIERENINSUFFIZIENZ (DETTLI 1984) ..... 23

TABELLE 9: KONVENTIONELLE THERAPIEREGIME MIT IMMUNSUPPRESSIVA NACH DANOVITCH (2005) ..... 25

TABELLE 10: HISTOLOGISCHE EINTEILUNG DER REJEKTIONEN NACH DER BANFF-07-KLASSIFIKATION (SOLEZ ET AL. 2008) ..... 28

TABELLE 11: METABOLISMUS KONVENTIONELLER IMMUNSUPPRESSIVA (KUYPERS 2009, MEDIQ 2014) ..... 30

TABELLE 12: PAAI ZWISCHEN IMMUNSUPPRESSIVA (KYUPERS 2008) ..... 31

TABELLE 13: ZEITLICHES AUFTRETEN VON INFEKTIONEN NACH NIERENTRANSPLANTATION (MODIFIZIERT NACH FISHMAN 2007, SANTOS UND BRENNAN 2010) ..... 32

TABELLE 14: PRÄ- UND POSTOPERATIVE MAßNAHMEN ZUR VERMEIDUNG INFEKTIÖSER KOMPLIKATIONEN (FISHMAN 2007, KDIGO 2009, KHIM ET AL. 2009, SANTOS UND BRENNAN 2010) ..... 34

TABELLE 15: KARDIOVASKULÄRE NEBENWIRKUNGEN DER IMMUNSUPPRESSIVA (KDIGO 2009) ..... 40

TABELLE 16: VOR- UND NACHTEILE DER ANTIHYPERTENISVA (KDIGO 2009, SAHADEVAN UND KASISKE 2005, PHAM ET AL. 2010, MEDIQ 2014) ..... 41

TABELLE 17: STUDIEN MIT DATEN ZU PAAI ..... 47

TABELLE 18: STUDIEN MIT DATEN ZU PAAI UND KLINISCHEN INTERAKTIONEN ..... 49

TABELLE 19: EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE PRÄVALENZ VON PAAI BZW. VON UNERWÜNSCHTEN WIRKUNGEN DURCH AAI ..... 51

TABELLE 20: KAUSALE NEBENWIRKUNGEN DURCH AAI UND DEREN OUTCOME ..... 54

TABELLE 21: DEFINITIONEN DER SCHWEREGRADE DER PAAI DER EINZELNEN DATENBANKEN ..... 62

TABELLE 22: ANGLEICHUNG DER RELEVANZSTUFEN ..... 63

TABELLE 23: DEMOGRAFISCHE DATEN ..... 66

TABELLE 24: KLASSIFIZIERUNG DES KÖRPERGEWICHTS NACH GLOBAL DATABASE ON BODY MASS INDEX (WHO 2013) ..... 67

TABELLE 25: DATEN ZUR PRÄ-TRANSPLANTATIONSZEIT UND ZUR TRANSPLANTATION ..... 68

TABELLE 26: DATEN ZUM KRANKENHAUSAUFENTHALT ..... 68

TABELLE 27: KLINISCHE DATEN ZU NIERENPARAMETER ..... 69

TABELLE 28: KLASSIFIZIERUNG DER CHRONISCHEN NIERENINSUFFIZIENZ NACH KDIGO (2009) ..... 69

TABELLE 29: DATEN ZUR VERABREICHUNG DER ANATOMISCHEN HAUPTGRUPPEN ..... 71

TABELLE 30: DATEN ZU DEN VERABREICHTEN ARZNEISTOFFEN ..... 73

TABELLE 31: IMMUNSUPPRESSIVE THERAPIEREGIME ZUM ZEITPUNKT AUFNAHME UND ENTLASSUNG ..... 75

Tabelle 32: Die 20 häufigsten verabreichten Arzneistoffe zu beiden Erhebungszeitpunkten. 77
Tabelle 33: Häufigkeit der Verabreichung der pharmakologischen Subgruppen aus der Hauptgruppe A 78
Tabelle 34: Häufigkeit der Verabreichung der pharmakologischen Subgruppen aus der Hauptgruppe B 80
Tabelle 35: Häufigkeit der Verabreichung der pharmakologischen Subgruppen aus der Hauptgruppe C 82
Tabelle 36: Häufigkeit der Verabreichung der pharmakologischen Subgruppen aus der Hauptgruppe J 84
Tabelle 37: Ermittelte Maßzahlen zu Datenbanken 87
Tabelle 38: Daten zu pAAI pro Patienten 88
Tabelle 39: Konkordanz der Datenbanken bezüglich des Vorhandenseins einer pAAI 90
Tabelle 40: Konkordanz der Datenbanken bezüglich der Beurteilung des Schweregrads 90
Tabelle 41: Häufigkeiten des Auftretens von pAAI mit IS 100
Tabelle 42: Prävalenz häufiger pAAI durch die Therapie der Komorbiditäten 101
Tabelle 43: Seltene aber schwerwiegende pAAI (Fortsetzung) 106
Tabelle 44: Wirkmechanismen und klinische Relevanzen der TOP 31-pAAI 109

# 1 EINLEITUNG

Zahlreiche Kombinationstherapien werden in der klinischen Praxis eingesetzt, um Therapieregime zu potenzieren und um mehrere Komorbiditäten zu behandeln. Dadurch steigt aber auch das Risiko für potentielle Arzneimittel-Wechselwirkungen. Sie sind mitverantwortlich für die Entstehung von klinischen Nebenwirkungen, die in 0,56% bzw. bei Älteren in 5% der Fälle zur Einlieferung in die Notfallaufnahme und auch zu Hospitalisationen führen können (BECKER et al. 2007). Generell lässt sich feststellen: Je schwerwiegender die Krankheit des Patienten ist, desto mehr Arzneimittel werden verabreicht und desto mehr steigt die Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Wechselwirkungen (ESPINOSA-BOSCH et al. 2011). Das trifft vor allem auf Transplantationsempfänger zu:
In Österreich werden über 8.600 Nierenersatztherapie (NET)-Patienten betreut (KRAMAR 2013) und das österreichische Gesundheitssystem ist mit einer Zunahme der Anzahl transplantierter Menschen konfrontiert (Abbildung 1).

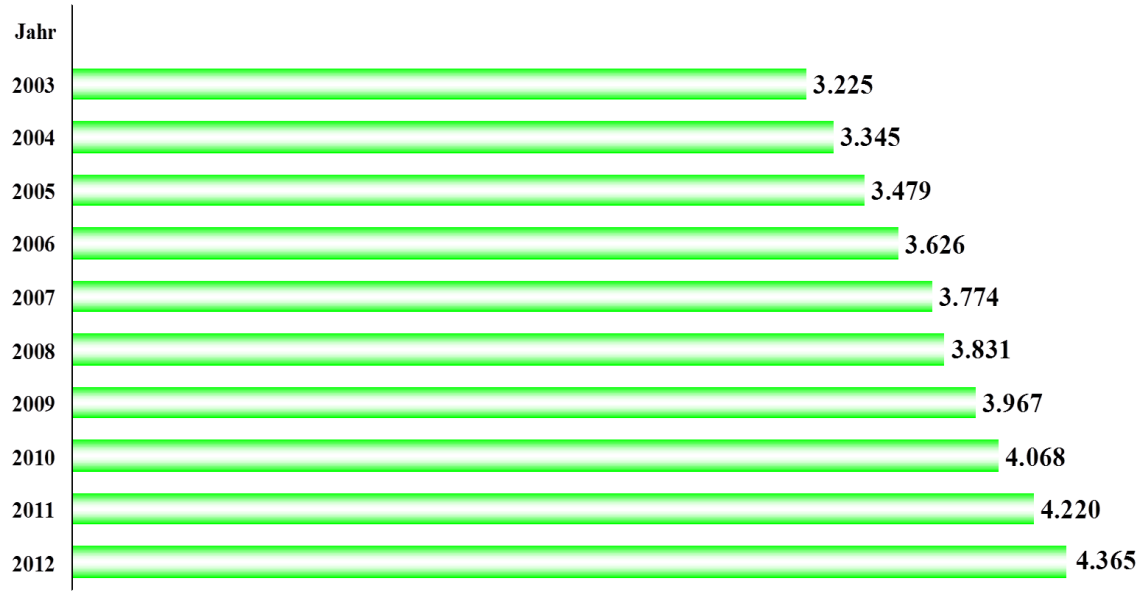



**Abbildung 1: Anzahl an Patienten mit funktionierendem Transplantat in Österreich von 2003-2012 (KRAMAR 2013)**

Die Patienten werden vor allem in der frühen postoperativen Phase mit hohen Dosen von Immunsuppressiva therapiert. Dabei handelt es sich um Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite und starkem pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Interaktionspotential. Zudem stellen Nierentransplantierte eine multimorbide Patientengruppe dar, die zahlreiche Arzneimittel zur Therapie der Komorbiditäten und Infektionskrankheiten

erhalten (KUYPERS 2009). Dies und die zudem große inter- und intraindividuelle Variabilität der Arzneistoff-Metabolisierung der Immunsuppressiva stellen ein erhöhtes Risiko für pAAI dar.

Im Zuge dieser Arbeit sollen neben der allgemeinen Darstellung des Themas Arzneimittel-Wechselwirkungen und den Grundlagen der Therapie von nierentransplantierten Patienten (NTX) anhand einer retrospektiven epidemiologischen Studie die Medikationsschemata unmittelbar postoperativer Patienten erfasst und dessen Interaktionsverhalten qualitativ und quantitativ analysiert werden.

# 2 GRUNDLAGEN DER ARZNEIMITTEL-INTERAKTIONEN

## 2.1 DEFINITION ARZNEIMITTEL-INTERAKTION

Man spricht von Arzneimittel-Wechselwirkungen, wenn durch die Kombination von mindestens zwei Arzneimitteln die Wirksamkeit eines Arzneistoffs in seiner Aktivität, Verfügbarkeit oder in seinem Effekt verändert wird (HAFNER et al. 2010).

In vielen Fällen führen Arzneimittelkombinationen zu erwünschten Interaktionen. So wird z.B. durch die immunsuppressive Tripeltherapie die Gesamteffektivität der verwendeten Arzneistoffe trotz möglichst niedriger Dosis der Einzelsubstanzen erhöht (CHANG und HRICIK 2010).

Andererseits kann es durch die Kombination von Arzneistoffen zu unerwünschten Arzneimittel-Wechselwirkungen kommen, welche von Wirkungsverlust bis hin zur Toxizität reichen. Man spricht daher im klinischen Sprachgebrauch in der Regel von unerwünschten Interaktionen (MUTSCHLER et al. 2012).

## 2.2 EINTEILUNG DER ARZNEIMITTEL-INTERAKTIONEN

Bedingt durch den Mechanismus der Entstehung, werden pharmakodynamische und pharmakokinetische Wechselwirkungen unterschieden. Zusätzlich gibt es auch pharmazeutische Interaktionen, die außerhalb des Körpers entstehen können und durch physikalische und/oder chemische Reaktionen zu einer Verminderung der Wirksamkeit des Arzneistoffs bzw. Therapieversagen führen können (MUTSCHLER et al. 2012). So sollten z.B. Aminoglykoside und Penicilline aufgrund einer chemischen Inkompatibilität (Trübung und Ausfällung) nicht gemeinsam in einer Infusionsflasche verabreicht werden (Unasyn® Fachinformation idgF. lt. BASG/AGES – Arzneispezialitätenregister 2014).

Wichtig sind in dieser Arbeit vor allem die pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Wechselwirkungen, die sich aufgrund der immunsuppressiven Therapie ergeben und es wird deswegen vor allem auf Beispiele von Interaktionen eingegangen, die innerhalb des Körpers auftreten können (vgl. Kap. 3.6.5).

### 2.2.1 Pharmakodynamische Interaktionen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen hängen meistens mit dem Wirkmechanismus zusammen und es handelt sich daher häufig um Klassenphänomene. Die gleichzeitige Verabreichung von mehreren Arzneistoffen führt zu synergistischen oder antagonistischen Wirkungsveränderungen der Begleitsubstanz, ohne die Konzentration des kombinierten Arzneistoffs zu verändern (HAFNER et al. 2010).

Im Fall der Immunsuppressiva sind durch die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit vergleichbarem Nebenwirkungsprofil vor allem verstärkte Nebenwirkungen wie z.B. Nephrotoxizität, Neurotoxizität, Myelosuppression, neu aufgetretener Diabetes nach Transplantation (NODAT), Hypertonie oder Hyperurikämie und Osteoporose zu erwarten (DANOVITCH 2005).

Tabelle 1 listet Beispiele für synergistische und antagonistische WW auf:

| **Arzneistoff 1** | **Arzneistoff 2** | **Klinische Konsequenz** |
|---|---|---|
| **SYNERGISTISCH** | | |
| Ciclosporin A, Tacrolimus | Aminoglykosid-Antibiotika | erhöhte Nephrotoxizität |
| ACE-Hemmer | Spironolacton, K-sparende Diuretika, Sulfametrol-Trimethoprim | Hyperkaliämie |
| Glucocorticoide | Schleifendiuretika | Hypokaliämie, durch verstärkte Kalium-Ausscheidung in der Niere |
| **ANTAGONISTISCH** | | |
| Glucocorticoide/Tacrolimus | Antidiabetika | abgeschwächte Blutzuckersenkung |
| Glucocorticoide | Antihypertensiva | Abschwächung der antihypertensiven Wirkung |

**Tabelle 1: Beispiele für pharmakodynamische Interaktionen**

### 2.2.2 Pharmakokinetische Interaktionen

Durch pharmakokinetische Wechselwirkungen ändern sich die Konzentrations-Zeit-Profile der gleichzeitig verabreichten Arzneistoffe und dadurch können konzentrationsabhängige Wirkungen verändert werden. Die Messung der Blut- bzw. Plasmakonzentrationen (siehe Kapitel 2.3) ist eine gut geeignete Methode, um derartig entstandene Konzentrationsänderungen zu detektieren und somit Therapieversagen oder Nebenwirkungen zu verhindern (MUTSCHLER et al. 2012).
Da chemische Strukturen und Bindungsverhalten eine wichtige Rolle spielen, sind bei pharmakokinetischen Wechselwirkungen vor allem Einzelsubstanzen für die Wechselwirkung verantwortlich (HAFNER et al. 2010).

Diese Mechanismen können in jeder Stufe der Pharmakokinetik der Arzneimittel zum Tragen kommen: Arzneistoffe können sich bereits bei der Resorption gegenseitig beeinflussen, sie können die Verteilung und die Metabolisierung verändern und letztendlich kann auch die Ausscheidung der Arzneimittel betroffen sein (MUTSCHLER et al. 2012).
Interaktionen, die aufgrund einer Verdrängung des Arzneistoffs aus seiner Plasmaeiweißbindung auftreten, scheinen eher von untergeordneter Rolle zu sein, da sich die erhöhten Serumkonzentrationen des betroffenen Arzneimittels schnell wieder in ein neues Steady-State einpendeln (HARTSHORN und TATRO 2011).

#### *2.2.2.1 Cytochrom-P450-Enzyme – großes pharmakokinetisches Interaktionspotential*

Eine bedeutende Rolle bei der Entstehung von pharmakokinetischen Wechselwirkungen kommt der Arzneistoff-Metabolisierung über die Cytochrom-P450-Enzyme in der Leber zu. Fast jedes zweite Arzneimittel wird über das Isoenzym CYP3A4 verstoffwechselt (HAFNER et al. 2010). Neben der Leber als Hauptorgan für diese pharmakokinetische Interaktionen wurden auch noch hohe Expressionsraten für CYP3A im Dünndarm gefunden (MANITPISITKUL et al. 2009). Calcineurin-Inhibitoren, mTOR-Inhibitoren und Glucocorticoide gehören ebenfalls zu den Vertretern, die über dieses Enzym metabolisiert werden (MEDIQ 2014).

Zusätzlich fungieren weitere Isoenzyme aus der CYP1- und CYP2-Familie für den Abbau von Medikamenten beim Menschen (HAFNER et al. 2010). Beispiele für die Metabolisierung via CYP-Enzyme werden in Tabelle 2 dargestellt:

| CYP | Substrat | Hemmer | Induktor |
|---|---|---|---|
| **1A2** | Amitriptylin, Clomipramin, Clozapin, Fluvoxamin, Haloperidol, Imipramin, Ofloxacin, Paracetamol, Propranolol, Ritonavir, Verapamil, Zolpidem | Cimetidin, Ciprofloxacin, Fluvoxamin, Norfloxacin, Propranolol, Ticlopidin | Omeprazol, Phenobarbital, Primidon, Rifampin |
| **2C9** | Amitriptylin, Candesartan, Carvedilol, Celecoxib, Dapson, Diclofenac, Fluoxetin, Fluvastatin, Ibuprofen, Imipramin, Irbesartan, Losartan, Naproxen, Omeprazol, Phenytoin, Ritonavir, Sertralin, Warfarin | Amiodaron, Fluconazol, Isoniazid, Sulfadiazin, Sulfamethoxazol, Troglitazon | Carbamazepin, Ethanol, Phenobarbital, Rifampicin |
| **2C19** | Citalopram, Clomipramin, Diazepam, Imipramin, Lansoprazol, Omeprazol, Pantoprazol, Propranolol, Rabeprazol, Ritonavir, Sertralin, Warfarin, Ziprasidon | Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Ketoconazol, Lansoprazol, Omeprazol, Ticlopidin | Rifampicin |
| **2D6** | Amitriptylin, Carvedilol, Citalopram, Clomipramin, Codein, Fluoxetin, Haloperidol, Imipramin, Metoprolol, Nortriptylin, Paroxetin, Risperidon, Ritonavir, Sertralin, Venlafaxin, Ziprasidon, Zolpidem | Amiodaron, Bupropion, Cimetidin, Citalopram, Clomipramin, Codein, Doxepin, Duloxetin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Haloperidol, Methadon, Paroxetin, Propranolol, Ritonavir, Sertralin, Venlafaxin | keine bekannt |
| **3A4,5** | Alprazolam, Amiodaron, Amitriptilyin, Amlodipin, Atorvastatin, Carbamazepin, Cerivastatin, Citalopram, Clarithromycin, Clomipramin, Codein, Dapson, Dexamethason, Diazepam, Diltiazem, Erythromycin, Ethinylestradiol, Felodipin, Imipramin, Ketoconazol, Lansoprazol, Losartan, Lovastatin, Nateglinid, Nelfinavir, Nicardipin, Nifedipin, Nitrendipin, Omprazol, Porgesteron, Quetiapin, Ritonavir, Saquinavir, Sertralin, Simvastatin, Testosteron, Troglitazon, Verapamil, Vinblastin, Vincristin, Zolpidem | Amiodaron, Cimetidin, Clarithromycin, Clotrimazol, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fluoxetin, Fluvoxamin, Grapefruitsaft, Itraconazol, Ketoconazol, Metronidazol, Nefazodon, Nelfinavir, Norfloxacin, Ritonavir, Saquinavir, Verapamil, Voriconazol | Carbamazepin, Dexamethason, Efavirenz, Johanniskraut, Phenobarbital, Phenytoin, Prednison, Primidon, Rifabutin, Rifampicin |

**Tabelle 2: Substrate, Hemmer und Induktoren für Cytochrom-P450-Enzyme (HAFNER et al. 2010, HARTSHORN und TATRO 2011, MEDIQ 2014)**

Führt ein Arzneistoff zur Enzyminhibition bzw. -induktion, so sind die Konsequenzen erhöhte bzw. erniedrigte Plasmakonzentrationsspiegel oder -halbwertszeiten durch den verminderten bzw. beschleunigten Abbau eines Arzneistoff-Substrats (MUTSCHLER et al. 2012).

Die beiden Mechanismen unterscheiden sich hinsichtlich ihres zeitlichen Einsetzens und Abklingens: Der beschleunigte Arzneistoffabbau wird durch eine verstärkte Proteinsynthese induziert. Dieser Vorgang setzt eine Aktivierung nukleärer Rezeptoren mit anschließend gesteigerter Transkription von Proteinen voraus und lässt einen maximalen induktiven Effekt nach 1-2 Wochen erwarten. Nach Absetzen des Induktors wird die ursprüngliche Enzymmenge nur langsam erreicht. Die reversible Hemmung eines Enzyms durch kompetitive Verdrängung von der Bindungsstelle kann in der Regel jedoch sofort beobachtet werden und lässt nach Absetzen des Inhibitors rasch wieder nach. Irreversible Hemmungen treten nach ein paar Tagen in Erscheinung und halten so lange an, bis nach Absetzen des Hemmers die entsprechende Menge der Enzyme nachsynthetisiert wird. Das Ausmaß der Induktion oder der Hemmung hängt immer von der Affinität des Arzneistoffs zum Enzym und dessen Konzentration ab (HAFNER et al. 2010).

Im Falle der Calcineurin-Inhibitoren scheint *Ciclosporin A* eine höhere Affinität zum CYP3A4 zu haben und das Enzym stärker zu hemmen als der zweite Vertreter aus dieser Arzneistoffklasse: *Tacrolimus* (RIELLA et al. 2012). Zusätzlich treten durch unterschiedlich starke intestinale Genexpression inter- und intraindividuelle Variabilitäten bei der enzymatischen Arzneistoff-Metabolisierung auf (DANOVITCH 2005).

### *2.2.2.2 Interaktionspotential der Arzneistofftransporter*

Eine weitere besondere Bedeutung kommt Arzneimittel-Wechselwirkungen auf der Ebene der Arzneistofftransporter zu. Sie befinden sich wie das CYP3A4 vor allem im Gastrointestinaltrakt und teilen sich viele gemeinsame Substrate (Tabelle 3). So stellen sie gemeinsam eine Barriere gegen Immunsuppressiva und Xenobiotika dar (MANITPISITKUL et al. 2009).

Die größte Konzentration des ABCB1-Transporters (auch P-Glykoprotein, P-gp, oder Multidrug Resistance Protein 1, MDR1) befindet sich auf der apikalen Seite der Enterozyten im Dünn- und Dickdarm. Es handelt sich dabei um einen Effluxtransporter, der unter ATP-Verbrauch körpereigene Stoffe oder auch Arzneistoffe ins Darmlumen zurückpumpt. Er sorgt somit für die Ausscheidung von Stoffwechselprodukten und Fremdstoffen. Man findet das P-gp zudem in der Niere und an der Blut-Hirn-Schranke. Eine Hemmung kann zu toxisch erhöhten Plasmakonzentrationen von Transportersubstraten führen und andererseits kann durch die Induktion des Effluxtransporters die orale Bioverfügbarkeit bzw. die therapeutische Wirksamkeit von Substraten stark herabgesetzt werden (HARTSHORN und TATRO 2011).

| **Substrate** | **Induktoren** | **Inhibitoren** |
|---|---|---|
| Amiodaron | Carbamazepin | Amiodaron |
| **Ciclosporin A** | Johanniskraut | **Ciclosporin A** |
| Clarithromycin | Rifampin | Clarithromycin |
| **Dexamethason** | Ritonavir[1] | Erythromycin |
| Digoxin | **Glucocorticoide** | Felodipin |
| Diltiazem | | Indinavir |
| Doxorubicin | | Itraconazl |
| Erythromycin | | Ketoconazol |
| **Everolimus** | | Nelfinavir |
| Felodipin | | Ritonavir |
| Indinavir | | **Tacrolimus** |
| Itraconazol | | Verapamil |
| Ketoconazol | | |
| Nelfinavir | | |
| Paclitaxel | | |
| Ritonavir | | |
| **Sirolimus** | | |
| **Tacrolimus** | | |
| Verapamil | | |
| Vinblastin | | |
| Vincristin | | |

[1] nur P-gp, ***Immunsuppressiva*** hevorgehoben

**Tabelle 3: Ausgewählte gemeinsame Substrate, Induktoren und Inhibitoren von P-gp und CYP3A4 (MEDIQ 2014, HAFNER et al. 2010, HARTSHORN und TATRO 2011)**

## 2.3 DRUG MONITORING UND ERKENNEN VON ARZNEIMITTEL-ARZNEIMITTEL-INTERAKTIONEN

Arzneimittel mit einer engen therapeutischen Breite, hoher intra- und interindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik sowohl die fehlende Möglichkeit geeignete pharmakodynamische Zielgrößen zu bestimmen als auch individuelle Risikofaktoren der Patienten wie hohes Alter und eingeschränkte Organfunktionen (Herz, Niere, Leber) bedürfen eines *Therapeutischen Drug Monitoring* (TDM bzw. *Medikamentenüberwachung*), um eine adäquate Arzneimittelwirkung und -sicherheit gewährleisten zu können.
Dazu werden im klinischen Alltag Plasmakonzentrationsmessungen bei der Therapie und individuelle pharmakokinetische Parameter-Berechnungen, meist mithilfe von spezialisierten Software-Programmen, durchgeführt. Anschließend lassen sich mit den ermittelten pharmakokinetischen Zielgrößen Dosierungsberechnungen vornehmen. Die Dosierungsanpassungen müssen im Zuge des TDM stets an das klinische Gesamtbild (z.B. Krankheitszustand und eventuelle Nebenwirkungen) angepasst werden. Diese Form der pharmakokinetischen Dosisindividualisierung kommt in der Praxis häufig zum Einsatz und wird vor allem bei der Therapie mit immunsuppressiven Calcineurin-Inhibitoren sowie z.B. bei *Amiodaron*, *Theophyllin*, Aminoglykosiden und *Vancomycin* als auch bei Antiepileptika und herzwirksamen Glykosiden durchgeführt (KLOFT et al. 2010).

Neben der individuellen Dosierung spielt TDM eine bedeutende Rolle bei der Überwachung der Arzneimittel-Toxizität und von Interaktionsfolgen. Veränderte Arzneistoff-Konzentrationen durch pharmakokinetische Wechselwirkungen können dadurch festgestellt werden. Um *unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen* (UAW) erkennen und vermeiden zu können, ist es notwendig, zusätzlich auch klinische Symptome und etwaige weitere Parameter zu überwachen. Die zu beobachtenden Parameter hängen vom Arzneistoff-Profil ab. Dazu zählen in erster Linie die Überwachung des Blutdrucks, der Elektrolyt-Werte, des Blutglukosespiegel, der Leber- und Nierenfunktion sowie die Anfertigung eines EKGs. Ebenfalls wichtige Marker stellen hämatologische Parameter dar.

Während manche UAW charakteristisch für Arzneistoffe sind, bedeutet das Erkennen vieler unerwünschter Wirkungen eine Herausforderung. Oft werden sie fälschlicherweise als eigene Erkrankung diagnostiziert. Zusätzlich treten für Arzneistoffe ganz untypische Nebenwirkungen auf, welche stark von den individuellen Faktoren der Patienten abhängen (HIPPIUS 2011).

Zur Kausalitätsbeurteilung, ob eine unerwünschte Arzneimittelwirkung auf einen Arzneistoff bzw. auf eine Interaktion von Arzneistoffen zurückzuführen ist, können unterschiedliche Algorithmen angewendet werden. Ein Beispiel hierfür ist der Naranjo-Algorithmus, der sich einer numerischen Klassifikation von Faktoren bedient und somit das Ausmaß eines kausalen Zusammenhangs bewertet (Tabelle 4).

| Frage | Ja | Nein | nicht bekannt |
|---|---|---|---|
| 1. Wurde die UAW in der Literatur bereits beschrieben? | +1 | 0 | 0 |
| 2. Auftreten der unerwünschten Wirkung nach Einnahme des AZM? | +2 | -1 | 0 |
| 3. Verbesserte sich die unerwünschte Wirkung nach Absetzen des AZM? | +1 | 0 | 0 |
| 4. Erneutes Auftreten des unerwünschten Ereignisses bei Wiedereinnahme des AZM? | +2 | -1 | 0 |
| 5. Ist eine nichtmedikamentöse Ursache möglich? | -1 | 0 | 0 |
| 6. Trat die unerwünschte Wirkung auch durch Placebo ein? | -1 | +1 | 0 |
| 7. Befindet sich der Plasmaspiegel des AZM im toxischen Bereich? | +1 | 0 | 0 |
| 8. Besteht eine Dosisabhängigkeit? | +1 | 0 | 0 |
| 9. Trat ein ähnliches Ereignis bereits bei früherer Exposition mit dem AZM auf? | +1 | 0 | 0 |
| 10. Lässt sich die Nebenwirkung objektivieren? | +1 | 0 | 0 |
| **Auswertung:** | | | |
| ≥ 9 Punkte: AZM-bedingte Nebenwirkung | | | |
| 8-5 Punkte: wahrscheinliche UAW | | | |
| 4-1 Punkte: mögliche UAW | | | |
| ≤ 0 Punkte: unwahrscheinliche UAW | | | |

*AZM* Arzneimittel; *UAW* unerwünschte Arzneimittelwirkung;

**Tabelle 4: Bewertender Algorithmus mit numerischer Klassifikation nach Naranjo (HARTMANN 2010)**

Wenn eine UAW richtig diagnostiziert werden kann, können durch Interventionen wie Dosisreduktionen, die Art und zeitliche Abfolge der Verabreichung oder auch die Gabe von alternativen Arzneistoffen die Entstehung von Komplikationen bzw. potentiellen Interaktionen verhindert werden.

## 2.4 ARZNEIMITTEL-INTERAKTIONSDATENBANKEN

Abseits der Zusammenfassungen der Arzneispezialitätencharakteristika (Fachinformationen) stehen zahlreiche andere Quellen zur Information über Arzneimittel-Interaktionen zur Verfügung. Weitere Beispiele dafür sind die Packungsbeilagen der Medikamente, Lehrbücher und spezifische Nachschlagewerke über Interaktionen sowie verschiedene Internetseiten. Außerdem gibt es sehr viele Publikationen zum Thema Arzneimittel-Interaktionen aus der evidenzbasierten Medizin in Online-Datenbanken. Ebenso werden einige Software-Programme angeboten, die eine schnelle Möglichkeit des Interaktionschecks ermöglichen, ohne eine aufwendige Recherche durchführen zu müssen. Ein weiterer Vorteil dieser

Interaktionsdatenbanken ist die regelmäßige Aktualisierung auf den neuesten Stand der evidenzbasierten Medizin (HIPPIUS 2011).
Die Sensitivität (Trefferquote) einer Datenbank spiegelt die Fähigkeit wider, klinisch relevante pAAI zu ermitteln (= richtig-positive Treffer), während die Spezifität durch das Ignorieren nicht relevanter pAAI definiert wird (= richtig-negative Treffer). Trotz ihrer hohen Sensitivität können naturgemäß nicht alle potentiellen Interaktionen durch eine Datenbank-Software ermittelt werden. Zudem steigt durch die hohe Sensitivität die Wahrscheinlichkeit für falsch-positive Ergebnisse. Hinzu kommt, dass die verschiedenen Datenbanken und Publikationen nicht die gleichen potentiellen Interaktionen beinhalten und diese unterschiedlich hinsichtlich ihrer Schweregrade klassifizieren (GLINTBORG et al. 2005).

Die Methoden, nach denen in den Datenbanken nach potentiellen Interaktionen gesucht werden kann, unterscheiden sich stark. Während die einen Datenbanken Arzneistoffgruppen zur Identifizierung von Arzneistoff-Interaktionen heranziehen, beziehen sich andere auf die einzelnen Arzneistoffe. Ebenso unterscheiden sich die Datenbanken stark bezüglich der Informationen, die sie zu den jeweiligen potentiellen Wechselwirkungen liefern sowie bei der Beurteilung des Schweregrads einer Interaktion.
Standardisierungen zur Klassifizierung von pAAI und Erhebung der Evidenz der klinischen Relevanz fehlen nach wie vor (ZORINA et al. 2012). Ein Grund dafür ist, dass noch immer zu wenige epidemiologische Studien über Arzneimittel-Interaktionen durchgeführt werden und die meisten Daten aus Fallberichten und Beobachtungen von hospitalisierten Patienten stammen (JUURLINK et al. 2003). Das führt dazu, dass keine von den erhältlichen Software-Programmen die ideale Datenbank darstellt (VITRY 2006, VONBACH et al. 2008).

Zu viele Alarme durch klinisch irrelevante Wechselwirkungen mit wenigen Informationen über die Risikofaktoren für die Entstehung von Nebenwirkungen verunsichern Anwender bei der Interpretation der klinischen Relevanz einer Interaktion und sie neigen dazu, Interaktionsalarme zu ignorieren (*Alert-Fatigue*). So sind ungefähr 30% der generierten Interaktionsalarme klinisch nicht relevant und bedürfen keines Managements bezüglich der Wechselwirkungen (VAN ROON et al. 2005).

Eine wichtige Rolle bei der Interpretation der klinischen Relevanz einer Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktion spielt die Kenntnis der Fachkraft über die Ursachen für potentielle Wechselwirkungen und individuelle Risikofaktoren der Patienten, um die klinische Relevanz einer Interaktion abschätzen zu können (HIPPIUS 2011). Es konnte aufgezeigt werden, dass

Datenbanken die Schweregrade überschätzen können. Ärzte stimmten bei der Beurteilung der klinischen Relevanz einer Interaktion in nur rund 6% der Fälle mit den Datenbanken überein. Während die Datenbanken alle potentiellen Interaktionen eruieren, schließt der Arzt vorliegende patientenbezogene Risikofaktoren und Erkenntnisse des TDM bei der Kombination von Arzneistoffen mit ein (ARMAHIZER et al. 2013). Wird nach computergestütztem Screening mit komplexen Interaktionsfiltern noch ein Audit durch einen klinischen Pharmazeuten durchgeführt, so kann die Anzahl an falsch-positiven Alarmen um fast 95% reduziert werden (PENG et al. 2006).

## 2.5 PRÄVALENZ UND KLINISCHE RELEVANZ VON ARZNEIMITTEL-ARZNEIMITTEL-INTERAKTIONEN

Therapiefehler wie Überdosierungen, unsachgemäße Verabreichung, Non-Compliance des Patienten, des Pflegepersonals oder des Apothekers und Arzneimittel-Wechselwirkungen sind häufig Gründe für Komplikationen bei der Anwendung von Arzneimitteln und führen zu erhöhter Morbidität und Mortalität (HIPPIUS 2011). Unerwünschte Arzneimittel-Interaktionen zählen somit zu arzneimittelbezogenen Problemen (*drug-related problems* – DRP) und führen somit häufig zu stationärem Aufenthalt und verlängern diesen um 9-10% (HIPPIUS 2011). Diese DRP können durch rechtzeitiges Erkennen und Intervention vermieden werden (MARQUITO et al. 2014).

Die Daten bezüglich stationärer Aufnahmen aufgrund von unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen und Arzneimittel-Interaktionen variieren stark (2-20%) und nur wenige Publikationen beschäftigen sich mit der Prävalenz von Wechselwirkungen, die zu Nebenwirkungen geführt haben (HIPPIUS 2011, BECKER et al. 2007).

BECKER et al. (2007) fanden eine sehr geringe Inzidenz von pAAI, die zur stationären Aufnahme führten – nämlich in 0,57% der Fälle. Es zeigte sich eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Wechselwirkungen bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und bei jenen mit höherem Alter. Bei letzteren ergaben sich bei 5% der Patienten Krankenhausaufnahmen aufgrund von Arzneimittel-Wechselwirkungen. Gastrointestinale Blutungen, Hyper- und Hypotension sowie Arrhythmien waren die häufigsten Ursachen für Krankenhausaufnahmen, ausgelöst durch die Kombination mehrerer Arzneistoffe (BECKER et al. 2007).

Eine generelle Übersicht über die Prävalenz von Arzneimittel-Interaktionen bei hospitalisierten Patienten zu ermitteln ist schwer, da sich die Studien zu diesem Thema sehr stark hinsichtlich ihrer Methoden, der verwendeten Datenbanken zur Eruierung der pAAI und untersuchten Studienpopulation – wie z.B. verschiedene Altersgruppen und Grunderkrankungen – unterscheiden (ESPINOSA-BOSCH et al. 2012). Obwohl viele Publikationen zum Thema Prävalenz potentieller Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen existieren, gibt es kaum klinische Daten bezüglich der Patienten-Risikogruppen und zur Häufigkeit von Interaktionen (ESPINOSA-BOSCH et al. 2012).

ESPINOSA-BOSCH et al. (2012) analysierten insgesamt 47 Artikel, von denen insgesamt 5 Studien klinisch relevante pAAI eruierten. Davon lieferten wiederum nur 2 Studien Ergebnisse bezüglich der Prävalenz klinisch relevanter Interaktionen. Insgesamt konnten ESPINOSA-BOSCH et al. (2012) 0,02-21% klinisch relevante Interaktionen durch diese 5 Studien ermitteln. Die restlichen Publikationen beschäftigten sich mit der Prävalenz potentieller Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln. Auch hier finden sich sehr unterschiedliche Prävalenzen von pAAI – nämlich 15-45%. Betrachtet man potentiell signifikante Wechselwirkungen, leiden nur ungefähr 4% der Patienten darunter. Besonders gefährdet sind Patienten mit Herzleiden und hohem Alter (ESPINOSA-BOSCH et al. 2012).

Eine entstehende Nebenwirkung durch Arzneimittel-Interaktion ist dann klinisch relevant, wenn die therapeutische Aktivität und/oder Toxizität eines Arzneistoffs dahingehend verändert wird, dass sie nur durch Dosisänderung oder Pharmakotherapie verhindert werden kann. Vorhandene unerwünschte Nebenwirkungen könnten durch Ärzte fälschlicherweise als neue Erkrankung oder einfache Nebenwirkung interpretiert werden und somit die Inzidenz von Wechselwirkungen unterschätzen lassen (BECKER et al. 2007).

Erwähnenswert ist auch, dass nicht jede klinisch relevante Interaktion bei jedem Patienten in einer Nebenwirkung endet. Risikofaktoren wie Geschlecht, Alter und Erkrankungen (renale oder hepatische) beeinflussen das Risiko für die Entstehung von unerwünschten Nebenwirkungen ebenfalls. Informationen über etwaige Risikofaktoren fehlen aber meistens (VAN ROON et al. 2005).

# 3 GRUNDLAGEN DER THERAPIE VON NIERENTRANSPLANTIERTEN PATIENTEN

## 3.1 THERAPIE DER TERMINALEN NIERENINSUFFIZIENZ

### 3.1.1 Ätiologie und Epidemiologie der chronischen Niereninsuffizienz

Der Ausfall funktionstüchtiger Nephrone führt zu einer langsam fortschreitenden und irreversiblen Einschränkung der Nierenfunktion. Die daraus resultierende chronische Niereninsuffizienz manifestiert sich in einer Reduktion der *glomerulären Filtrationsrate* (GFR), einer mangelnden Harnkonzentrierung, einer Retention harnpflichtiger Substanzen und in einer Störung der endokrinen Funktionen (THEWS et al. 1999). In Österreich stellen vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen wie Hypertonie und Diabetes die häufigste Ursache für chronische Niereninsuffizienz dar (Abbildung 2).

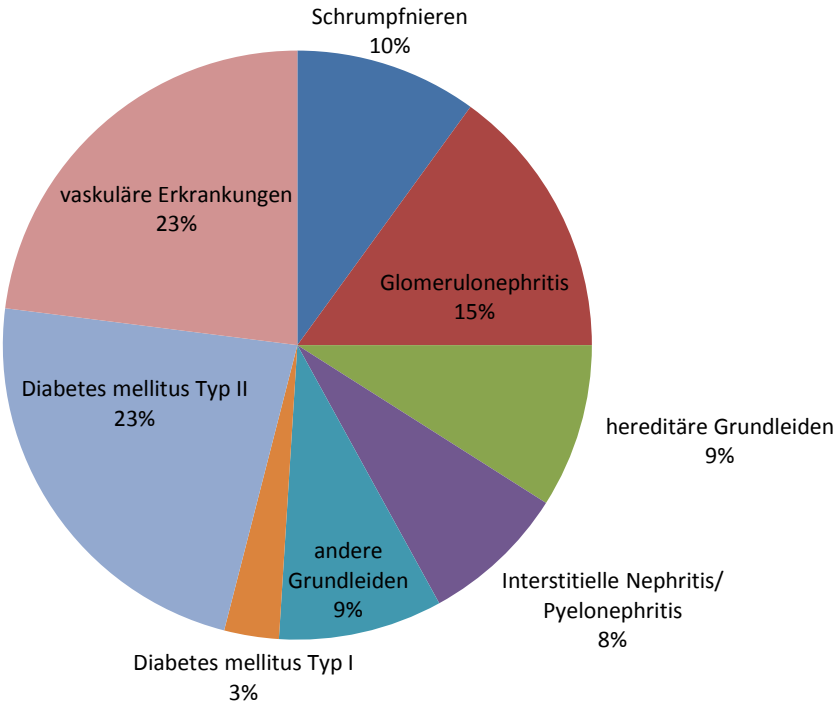



**Abbildung 2:Renale Grundleiden bei Patienten mit Nierenersatztherapie in Österreich 2012 (KRAMAR 2013)**

### 3.1.2 Nierenfunktion

Die glomeruläre Filtrationsrate ist das pro Zeiteinheit gebildete Filtrationsvolumen beider Nieren. Sie entspricht beim Mann im Durchschnitt 125 ml/min und bei der Frau etwa 110 ml/min. Die Bestimmung der eGFR (*estimated GFR*) eignet sich gut, um die Nierenfunktion des Patienten einschätzen zu können. Dazu bestimmt man die Clearance einer Substanz, die ungehindert filtriert und tubulär nur in geringem Maße sezerniert wird. Als brauchbar hat sich dafür die endogene Substanz Kreatinin erwiesen, das aus Phosphokreatin des Muskels gebildet wird. Die renale Clearance wird als Maß für die Eliminationsrate eines Stoffes bei der Nierenpassage definiert und sie entspricht jenem Volumen, das pro Zeiteinheit von einer Substanz befreit wird (THEWS et al. 1999). Bei zunehmend eingeschränkter Nierenfunktion nimmt die eGFR weiter ab und die chronische Niereninsuffizienz wird in verschiedene Stadien eingeteilt (Tabelle 5). Beträgt die eGFR < 15 ml/min/1,73m$^2$, so leidet der Patient unter terminalem Nierenversagen und er muss sich einer Nierenersatztherapie unterziehen (KDIGO 2009).

| Stadium | GFR [ml/min/1,73m$^2$] | Zustand, ausgehend von bestehendem Nierenschaden |
|---|---|---|
| 1 | ≥ 90 | normale oder sehr gute Nierenfunktion |
| 2 | 60-89 | leichte Einschränkung der Nierenfunktion |
| 3 | 30-59 | moderate Einschränkung der Nierenfunktion |
| 4 | 15-29 | schwere Einschränkung der Nierenfunktion |
| 5 | < 15 oder Dialyse | Nierenversagen |

*GFR* glomeruläre Filtrationsrate

**Tabelle 5: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (KDIGO 2009)**

Zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate eignen sich verschiedene Formeln, die durch routinemäßige Messung von Laborparametern eine ausreichend genaue Schätzung der Nierenfunktion ermöglichen: Neben der *Cockcroft-Gault-Formel* wird in der Praxis vor allem die *MDRD-Formel* (*Modification of Diet in Renal Disease*) zur Bestimmung der Nierenfunktion herangezogen (NOWACK et al. 2009). Obwohl beide Formeln dazu neigen, die wahre Nierenfunktion zu überschätzen – 58% der durch die *MDRD-Formel* bzw. 75% der durch die *Cockcroft-Gault-Formel* berechneten GFR überschätzen die wahre Nierenfunktion – stellt die *MDRD-Formel* die geeignetste Methode zur Schätzung der GFR dar, da ihre Ergebnisse genauer mit der wahren Nierenfunktion korrelieren (GASTON 2010). Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass die *MDRD-Formel* keine Messung des Körpergewichts oder der -größe erfordert (Tabelle 6).

**Cockcroft-Gault-Formel**

$$CrCl[ml/min] = \frac{(140 - Alter[J]) * Gewicht[kg]}{72 * Cr\left[\frac{mg}{dl}\right]} (* 0{,}85\ bei\ Frauen)$$

**MDRD-Formel**

GFR[ml/min/1,73m$^2$]=175*Cr[mg/dl]$^{-1,154}$*Alter[J]$^{-0,203}$*0,742(bei Frauen)*1,212(bei schwarzer Hautfarbe)

*CrCl* Kreatinin-Clearance, *GFR* glomeruläre Fitrationsrate; *Cr* Serum-Kreatinin

**Tabelle 6: Schätzformeln zur Berechnung der Nierenfunktion (COCKCROFT und GAULT 1976, LEVEY et al. 2007)**

### 3.1.3 Arten der Nierenersatztherapie

Zur Therapie der terminalen Niereninsuffizienz (Chronische Niereninsuffizienz Stadium 5) stehen die *Hämodialyse* (HD), *Peritonealdialyse* (PD) und die *Transplantation* (NTX) zur Verfügung. Insgesamt wurden im Jahr 2012 in Österreich 8.655 Patienten mit Bedarf für eine *Nierenersatztherapie* (NET) betreut. Der Großteil der NET-Patienten (87%) wurde mittels HD therapiert und die restlichen 10% erhielten eine PD. Nur 3% der NTX wurden präemptiv durchgeführt (KRAMAR 2013).

*Hämo- und Peritonealdialyse*:

Die HD erfolgt dreimal wöchentlich und dauert 4 bis 5 Stunden. Über einen Gefäßzugang wird das Blut des Patienten über die Dialysemaschine in den Dialysator gepumpt und dort extrakorporal von harnpflichtigen Stoffen befreit. Der Stoffaustausch erfolgt via Diffusion über eine semipermeable Membran, die aus Cellulose oder polymeren Kunststoffen besteht und Flüssigkeit wird durch den entstandenen hydrostatischen Druck abgetrennt. Bei der PD finden der Stoffaustausch und der Volumenentzug über das Bauchfell statt. Über einen

Kunststoffschlauch in der Bauchdecke (*Tenckhoff-Katheter*) gelangen 2-3 Liter des Dialysats in die Bauchhöhle. Nach einer gewissen Zeit werden harnpflichtige Stoffe vom Dialysat aufgenommen. Dem Patienten wird durch den osmotischen Gradienten, der durch die hohe Glukosekonzentration des Dialysats entsteht, Volumen entzogen. Nach der vorgesehenen Verweildauer lässt man das mit Urämietoxinen angereicherte Dialysat wieder aus der Bauchhöhle abfließen. Am häufigsten wird die CAPD (co*ntinuous ambulatory peritoneal dialysis*) durchgeführt. Diese kann vom Patienten zuhause durchgeführt werden, indem er 4mal am Tag das Dialysat selber wechselt. Bei der *automatischen PD* (APD) werden Funktionen, wie z.B. der Wechsel des Dialysats, von einem *Cycler* übernommen (NOWACK et al. 2009).

Die Dialyse führt regelmäßig bei Patienten zu Langzeitkomplikationen. Zum einen verschlechtern kardiovaskuläre Erkrankungen wie Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipidämie die ohnehin bereits verminderte Überlebenswahrscheinlichkeit der CKD-Patienten und zum anderen kommt es durch die verminderte Produktion von Erythropoetin zur Ausbildung einer renalen Anämie, welche wiederum zu einer Verschlechterung der kardialen Funktion beiträgt. Weitere Symptome der renalen Anämie wie Müdigkeit, mangelnde körperliche und geistige Leitungsfähigkeit und Libidoverlust verschlechtern die Lebensqualität der Patienten. Durch die verminderte Calcitriol-Produktion in der Niere entsteht eine renale Osteodystrophie. Zusätzlich wird die Lebensqualität von Dialysepatienten aufgrund dieser Tatsachen durch psychische Erkrankungen stark beeinträchtigt (BRAUN 2009).

*Transplantation:*

Die Therapie der ersten Wahl für einen Patienten mit terminaler Nierensuffizienz stellt die Transplantation dar (MÜLLER 2009). Neben der erhöhten Lebensqualität steigt verglichen mit Dialysepatienten die 5-Jahres-Patienten-Überlebensrate bei NTX von 39% auf 87% (postmortale Spende) bzw. auf über 90% (Lebendspende) an (NOORDZIJ et al. 2014).

In Österreich werden jährlich im Durchschnitt ca. 400 Nierentransplantationen durchgeführt. Im Jahr 2012 lebten 4.365 Patienten mit einem funktionierenden Transplantat (KRAMAR 2013). Im Vergleich dazu standen im Jahr 2012 745 Patienten auf der Warteliste für eine NTX (GÖG/ÖBIG 2013). Der Großteil der neutransplantierten Patienten war männlich (68%) und mindestens 55 Jahre alt (KRAMAR 2013). Transplantationen durch Lebendspenden wurden nur bei rund 13% der Patienten vorgenommen (Abbildung 3). Wenige europäische Länder mit vergleichsweise hohem Anteil an Lebendspenden bilden Zypern (75%), die Niederlande (55%),

Schweden (45%) und Dänemark (44%). In fast allen anderen EU-Mitgliedstaaten überwiegt ähnlich wie in Österreich deutlich die Transplantation einer Niere durch postmortale Spende (HEEMANN und RENDERS 2012).

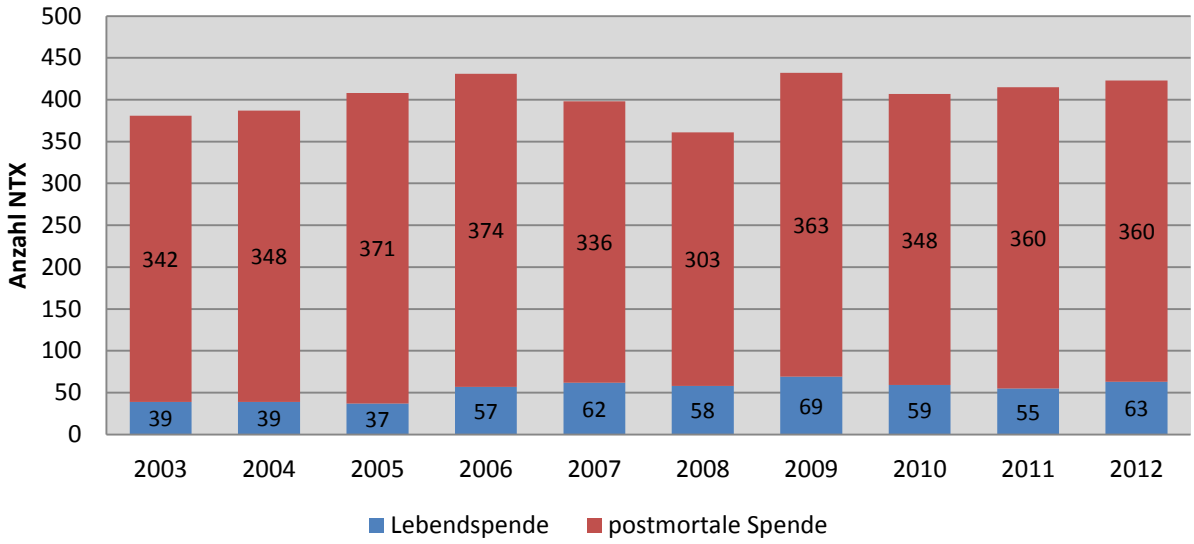



**Abbildung 3: Durchgeführte NTX in Österreich 2003-2012 (KRAMAR 2013)**

Die Funktionsraten der Nieren nach einer Lebendspende unterscheiden sich deutlich von denen nach einer postmortalen Spenderniere (MÜLLER 2009).

Die Lebendspende einer Niere stammt von gesunden Personen, ohne Vorschaden oder Vorerkrankung. Zusätzlich bietet sie den Vorteil, dass die Operation geplant werden und zum günstigsten Zeitpunkt für den Empfänger durchgeführt werden kann. Bei postmortalen Spenden handelt sich aber meist um plötzliche Notfallsituationen, die unter Stressbedingungen für Patienten und behandelte Ärzte erfolgen muss (HEEMANN und RENDERS 2012). So ergeben sich für Patienten, die ein Transplantat aus Lebendspende erhalten, bessere Überlebenswahrscheinlichkeiten für das Organ und dem Empfänger selbst (Tabelle 7).

| | **Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten [%]** | | **Überlebenswahrscheinlichkeit der Niere [%]** | |
|---|---|---|---|---|
| | 2002-2006 | 2005-2009 | 2002-2006 | 2005-2009 |
| **1 Jahr** | | | | |
| postmortale Spende | 95,5 | 95,9 | 89,8 | 90,4 |
| Lebendspende | 98 | 98,2 | 94,7 | 95,4 |
| **2 Jahre** | | | | |
| postmortale Spende | 93,5 | 93,8 | 86,8 | 87,3 |
| Lebendspende | 97,1 | 97,4 | 92,9 | 93,5 |
| **5 Jahre** | | | | |
| postmortale Spende | 86,7 | | 77,2 | |
| Lebendspende | 94,3 | | 86,9 | |

**Tabelle 7: Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten und Niere; Vergleich Spenderart und Zeitperiode (NOORDZIJ et al. 2014)**

## 3.2 DIE ERSTEN DREI POSTOPERATIVEN MONATE – ERHÖHTES RISIKO FÜR TRANSPLANTATABSTOSSUNGEN

Die in den 1950er Jahren erfolgreich durchgeführte Nierentransplantation zwischen eineiigen Zwillingen eröffnete die Transplantationsära. Weil nur die Transplantation zwischen monozygotisch identischen Zwillingen ohne Immunsuppression erfolgen kann, suchte man nach geeigneten Therapiemöglichkeiten, um auch Nierentransplantationen zwischen immunologisch unterschiedlichen Patienten durchführen zu können (DANOVITCH 2005).

Das Transplantat wird umso intensiver und schneller abgestoßen, je mehr sich die Histokompatibilitäts-Antigene zwischen dem Empfänger und dem Spender unterscheiden. Diese Oberflächenmoleküle sind verantwortlich für die immunologische Identität eines Individuums und werden durch den *Haupthistokompatibilitätskomplex* (MHC, *major histocompatibility complex*) codiert. T-Lymphozyten erkennen Antigene nur, wenn sie ihnen zusammen mit MHC-Molekülen präsentiert werden. Die MHC-Moleküle der Zellen des Spenders werden von den T-Lymphozyten des Empfängers als körperfremd identifiziert und eine Immunreaktion wird ausgelöst. Es reicht aber eine weitgehende Übereinstimmung der MHC-Moleküle zwischen Spender und Empfänger aus, um mittels immunsuppressiver Therapie die Reaktion der T-Lymphozyten zu verhindern (THEWS et al. 1999).

Dies gelang erstmals Anfang der 1960er Jahre mit der Einführung von *Azathioprin* (AZA), welches routinemäßig mit *Methylprednisolon* verabreicht wurde (DANOVITCH 2005). Vor allem aber die Einführung der *Calcineurin-Inhibitoren* (CNI) *Ciclosporin A* (CyA) und *Tacrolimus* (FK) führten zu einem großen Durchbruch in der Geschichte der Organtransplantation. Die 1-Jahres-Überlebensrate des Transplantats stieg dadurch auf über 80% (MANITPISITKUL et al. 2009).

Durch die Einführung zahlreicher anderer niedrig-molekularer Arzneistoffe – z.B. *Mycophenolatmofetil* sowie *Sirolimus* und rekombinant hergestellter Medikamente, wie *rabbit-Antithymocyten-Globulin* (rATG), *Basiliximab* und *Belatacept* – stehen Transplantationsärzten und -patienten mittlerweile eine Reihe von unterschiedlichen Wirkstoffen zur Immunsuppression zur Verfügung (HARTONO et al. 2013).

Um die Wirkmechanismen und die Anwendung der einzelnen Immunsuppressiva zu verstehen, wird kurz die Immunantwort gegen das körperfremde Transplantat skizziert:

Anhand ihres zeitlichen Auftretens lassen sich Abstoßungsreaktionen in drei Klassen einteilen:

**1.** Die hyperakute Abstoßung stellt eine humorale Abstoßungsreaktion dar und erfolgt sofort im Anschluss an die Transplantation. Sie wird durch eine frühere Sensibilisierung, z.B. durch eine vorausgegangene Transplantation, Schwangerschaft oder Bluttransfusion und daraus entstandener präformierter Antikörper ausgelöst. Es binden IgG oder IgM an zellständige Antigene, wodurch es zur Opsonisierung der körperfremden Zellen und anschließend zur Phagozytose oder Zytolyse kommt (THEWS et al. 1999). Durch die heute durchgeführten HLA-Typisierungen und die HLA-Antikörper-Diagnostik treten hyperakute Abstoßungen selten auf (AMEND et al. 2005).

**2.** Die häufigsten Perioden akuter Abstoßungsreaktionen erfolgen meist ab der ersten Woche bis drei Monate nach der Operation und führen in 90% der Fälle zu einer durch T-Zellen vermittelten Abstoßung des Transplantats (zelluläre Abstoßung), während nur 12-37% auch humoral bedingt sind (AMEND et al. 2005, THEWS et al. 1999, PHAM et al. 2010).

**3.** Die chronische Abstoßung wird durch Immunkomplexe hervorgerufen und kann durch Entstehung einer Transplantatvaskulopathie zu einer schweren Schädigung des Transplantats führen. Sie manifestiert sich erst Monate bis Jahre postoperativ in der späten Phase der Nierentransplantation (THEWS et al. 1999).
Schwere und immer wieder auftretende akute Abstoßungsreaktionen sind der größte Risikofaktor für den Verlust der transplantierten Niere (PASCUAL et al. 2009) und sie verkürzen das Langzeitüberleben des Transplantats um 20-30% verglichen mit Patienten ohne Abstoßungen (DANOVITCH 2005).

Die Auslösung von Signalkaskaden zwischen unterschiedlichen Immunzellen und Zellmediatoren führt letztendlich zur Transplantatabstoßung (vgl. Kap. 3.6, Abbildung 5):
T-Zellen erkennen mit ihren antigenspezifischen T-Zell-Rezeptoren gemeinsam mit dem CD3-Komplex (CD = *cluster of differentiation*) die von dendritischen Zellen präsentierten MHC-Komplexe. Zur vollständigen Signalübertragung ist eine Kostimulierung durch die Interaktion zwischen den Oberflächenproteinen CD80 und CD86 der dendritischen Zellen und CD28 der T-Zellen notwendig. Durch diese beiden Interaktionen werden drei Signaltransduktionswege aktiviert: der Kalzium-Calcineurin-Weg, der RAS-MAP-Kinase-Weg (RAS = Rat sarcoma, MAP =

*mitogen-activated protein*) und Protein Kinase C-NFκB-Weg (*Nukleärer Faktor κB*). In den T-Zellen kommt es nun zur Expression von Wachstumsfaktoren, wie z.B. Interleukin-2 (IL-2). IL-2 nimmt eine entscheidende Rolle bei der Immunreaktion ein, indem es durch Aktivierung des mTOR-Signalwegs (*mammalian target of rapamycin*) der Auslöser der T-Zell-Proliferation ist. Da zur Replikation von Lymphozyten Nukleotide benötigt werden, wird unter anderem die Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase zur de-novo-Synthese aktiviert. Die aktivierten T-Zellen infiltrieren das Transplantat und lösen typische entzündliche Abstoßungsreaktionen aus, wie z.B. Tubulitis oder endotheliale Arteritis (HALLORAN 2004).

Eine weitere wichtige Schlüsselfunktion nimmt der CTLA-4-Rezeptor (*cytotoxisches T-Lymphozyten Antigen*) auf der Oberfläche von T-Zellen ein. Er ist ein Mitglied der CD28-Familie und bindet an die Oberflächenproteine CD80 und CD86 von dendritischen Zellen. Seine Aufgabe ist es, durch sein hemmendes Signal eine Überreaktion des Immunsystems zu verhindern (HARTONO et al. 2013).

## 3.3 DIE SPÄTE POSTOPERATIVE PHASE

Primäres Ziel der immunsuppressiven Therapie ist es im Langzeitverlauf das Patienten- und Transplantatüberleben zu verbessern. Obwohl durch die verwendeten Immunsuppressiva Transplantatüberlebensraten nach einem Jahr pNTX von über 90% erzielt werden, sinken diese nach 5 Jahren auf 66% (postmortale Spende) bzw. 79% (Lebendspende). Ursachen hierfür sind neben der chronischen Abstoßungsreaktion und der nephrotoxischen Immunsuppressiva (neben anderen Ursachen für chronische Transplantatvaskulopathie) auch das gehäufte Auftreten von kardiovaskulären, infektiösen und malignen Erkrankungen (BEIMLER et al. 2014). Sie stellen die häufigsten Todesursachen bei Patienten in der späten postoperativen Phase nach NTX und bei Dialysepatienten dar (Abbildung 4; KRAMAR 2013).

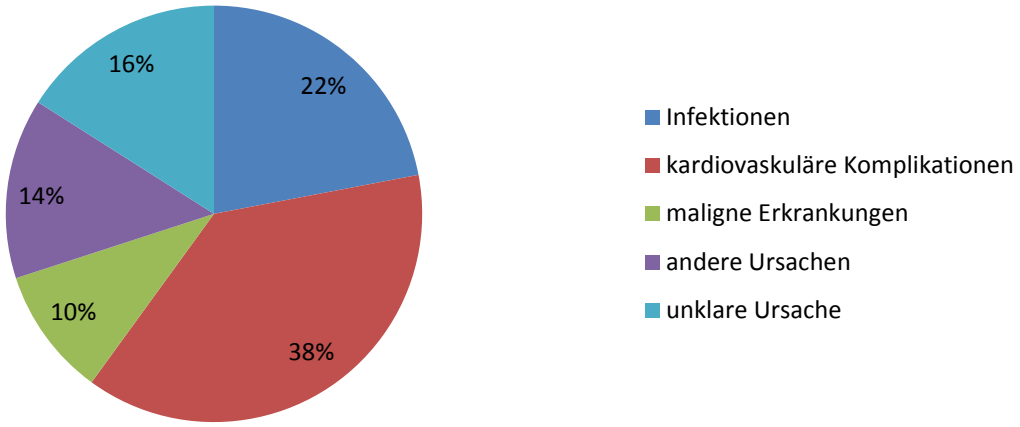



**Abbildung 4: Todesursachen bei Nierenersatztherapie in Österreich bei über 90 Tage Therapiedauer (KRAMAR 2013)**

## 3.4 ÜBERWACHUNG DER NIERENFUNKTION

Die regelmäßige Messung der Kreatinin-Konzentrationen stellt die einzige zuverlässige Form der Überwachung der Nierenfunktion und der Entdeckung von akuten Abstoßungsreaktionen dar. Die chronische Transplantatvaskulopathie verschlechtert die Nierenfunktion und kann letztendlich wieder zu terminaler Niereninsuffizienz führen, die Dialyse oder eine weitere Nierentransplantation notwendig macht (SAHADEVAN und KASISKE 2005). Aus diesem Grund wird der Zustand der Transplantatempfänger auch weiterhin als Form der chronischen Niereninsuffizienz betrachtet. Die Einteilung der Stadien der chronischen Niereninsuffizienz erfolgt nach dem üblichen Schema, das auch für Nicht-Transplantierte angewendet wird, man bezeichnet das Stadium jedoch mit einem zusätzlichen „T“ (KDIGO 2009).

## 3.5 ARZNEIMITTELDOSIERUNGEN UND EINGESCHRÄNKTE NIERENFUNKTION

Die eingeschränkte Nierenfunktion der NTX-Patienten führt – analog zu CKD Patienten – dazu, dass harnpflichtige Arzneistoffe nicht mehr ausreichend ausgeschieden werden können. Demnach erfordert eine Verabreichung solcher (vor allem) renal eliminierter Arzneimittel eine Dosisanpassung an die gegebene Nierenfunktion. Hingegen muss die Dosis eines Arzneistoffes, der nicht bzw. nur untergeordnet über die Niere ausgeschieden wird, nicht an die Nierenfunktion angepasst werden (KLOFT et al. 2010).

Der $Q_0$-Wert beschreibt die extrarenale Eliminationsfraktion und er gibt an, welcher Bruchteil des resorbierten Arzneistoffs metabolisiert oder nicht-metabolisiert extrarenal ausgeschieden wird. Demnach wird ein Arzneistoff mit kleinem $Q_0$-Wert vorwiegend renal eliminiert (EICHELBAUM und SCHWAB 2009).

Durch Berechnung eines individuellen Korrekturfaktors (*Q'*) kann die Dosis bzw. das Dosierungsschema eines renal eliminierten Arzneistoffs für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion berechnet werden (Tabelle 8). Falls sich durch die Reduktion der Dosierung kein praktikables Dosierungsschema ergibt, kann nach Regel 2 die Verlängerung des Dosierungsintervalls unter Beibehaltung der ursprünglichen Initialdosis für gesunde Patienten berechnet werden. Dabei gibt *Q'* das Verhältnis der Eliminationsgeschwindigkeitskonstante von Nierenkranken ($k_{Pat}$) zu Patienten mit normaler Nierenfunktion ($k_N$) an (KLOFT et al. 2010). Die renale Elimination nimmt linear mit der Kreatininclearance (*CrCL*) ab (DETTLI 1984).

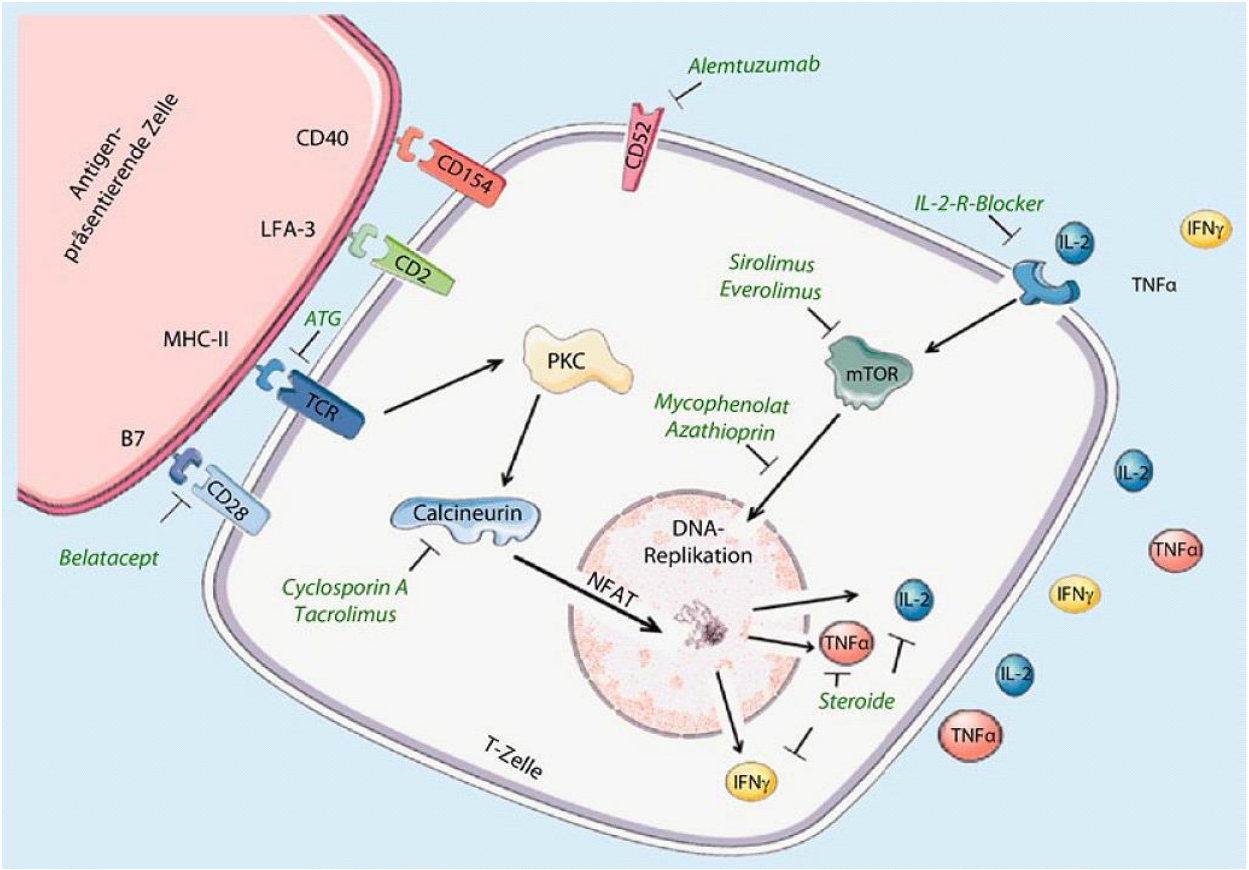
| **Schätzformel zur Berechnung der individuellen Eliminationsfraktion (Methode nach DETTLI)** |
|---|
| $$Q' = \frac{k_{Pat}}{k_N} = Q_0 + (1-Q_0) * \frac{CrCl_{Pat}}{CrCL_N}$$ |
| **Regel 1 Reduktion der Dosis**<br>Initialdosis: $D = D_N$<br>Erhaltungsdosis: $D = D_N * Q'$<br>$\tau = \tau_N$ |
| **Regel 2 Verlängerung des Dosierungsintervalls**<br>Initialdosis: $D_N = D_N$<br>Erhaltungsdosis: $D = D_N$<br>$\tau = \tau_N / Q'$ |
| *Q'* individuelle Eliminationsfraktion; *k* Eliminationskonstante; *Pat* niereninsuffizienter Patient; *N* Gesunder; *CrCL* Kreatininclearance; *D* Dosis; $\tau$ Dosierungsintervall |

**Tabelle 8: Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz (DETTLI 1984)**

## 3.6 IMMUNSUPPRESSIVA

Aufgrund der zahlreichen Wege der T-Lymphozyten-Aktivierung (vgl. Kap. 3.2) ergeben sich viele unterschiedliche Angriffspunkte für Immunsuppressiva.

Abbildung 5 zeigt, an welchen Stellen der Signaltransduktion Immunsuppressiva eingreifen und somit die Immunantwort verhindern:




*ATG* Antithymozytenglobulin; *IFNγ* Interferon-γ; *IL-2* Interleukin-2; *IL-2-R* IL-2-Rezeptor; *LFA-3* lymphocyte function-associated antigen 3; *MHC-II* major histocompatibility complex class 2; *mTOR* mammalian target of rapamycin; *NFAT* nukleärer Faktor aktivierter T-Zellen; *PKC* Proteinkinase C; *TCR* T-Zell-Rezeptor; *TNFα* Tumor-Nekrose-Faktor α

**Abbildung 5: Wirkmechanismen der Immunsuppressiva nach BEIMLER et al. (2014)**

Wie in Kapitel 3.2 bereits erwähnt wurde, werden kleinmolekulare Verbindungen – wie Calcineurin-Inhibitoren (*Tacrolimus* und *Ciclosporin A*), Antimetabolite (MMF bzw. MPA und AZA), die die Nukleotid-Synthese an unterschiedlichen Stellen hemmen und mTOR-Inhibitoren (*Sirolimus* und *Everolimus*) – angewendet. Neben Glucocorticoiden kommen auch monoklonale Antikörper (*Basiliximab*) und polyklonale Antikörper (z.B. rATG), die gegen Oberflächenproteine von B- und T-Zellen gerichtet sind, zum Einsatz. Beim Fusionsprotein *Belatacept* handelt es sich um das CTLA-4-Antigen, das mit dem Fc-Teil des Immunglobulin G gekoppelt wurde. Es hemmt die Kostimulation der T-Zell-Aktivierung (HALLORAN 2004).

Die beste Immunsuppression wird durch Kombinationen aus Immunsuppressiva mit verschiedenen oder synergistischen Angriffspunkten erreicht. Gleichzeitig kann so das Risiko für Nebenwirkungen durch niedrigere Dosierung der einzelnen Arzneimittel-Komponenten weitgehend gering gehalten werden (CHANG und HRICIK 2010).

### 3.6.1 Induktionstherapie

Die Verabreichung der Induktionstherapie beginnt vor bzw. meistens während der Transplantation, um eine frühe Reaktion des Organismus auf das „fremde" Transplantat zu verhindern (CHANG und HRICIK 2010). Die KDIGO-Leitlinie empfiehlt eine Kombination mehrerer Medikamente, wobei *Basiliximab* als Mittel erster Wahl eingesetzt werden soll. Bei immunologischen Hochrisikopatienten sind Lymphozyten-depletierende Mittel wie rATG dem nicht-depletierendem AK *Basiliximab* vorzuziehen. Durch die Induktionstherapie wird effektive Immunsuppression erreicht, welche sich durch verminderte Anzahl akuter Abstoßungsreaktionen oder durch Reduzierung der anderen Komponenten des immunsuppressiven Therapieregimes widerspiegelt (KDIGO 2009).

### 3.6.2 Frühe und langfristige Erhaltungstherapie

Bei der initialen immunsuppressiven Erhaltungstherapie wird im Anschluss an die Operation meist eine Tripeltherapie in höherer Dosierung begonnen, um dem erhöhten Abstoßungsrisiko entgegenzuwirken. Sie beinhaltet in der Regel einen Calcineurin-Inhibitor, einen Antimetaboliten oder einen mTOR-Hemmer und Glucocorticoide. Welches Protokoll angewendet wird, hängt vom Transplantationszentrum ab (DANOVITCH 2005).
Die KDIGO-Leitlinie (2009) empfiehlt, nach 2-4 Monaten nach Möglichkeit auf eine angestrebte niedrigste Dosis der Immunsuppressiva zu reduzieren.

| Protokoll | CNI | Antiproliferativa bzw. mTOR-Inhibitor | Glucocorticoide |
|---|---|---|---|
| I | Ciclosporin A | MMF | Prednison, Prednisolon |
| II | Tacrolimus | MMF | Prednison, Prednisolon |
| III | Ciclosporin A | Sirolimus | Prednison, Prednisolon |
| IV | Tacrolimus | Sirolimus | Prednison, Prednisolon |

**Tabelle 9: Konventionelle Therapieregime mit Immunsuppressiva nach DANOVITCH (2005)**

Aufgrund ihres nephrotoxischen Nebenwirkungsprofils gibt es immer wieder Versuche, CNI-sparende Regime oder Protokolle ohne Calcineurin-Inhibitoren für Risikopatienten anzuwenden. Studien zeigen aber auf, dass die konventionelle Therapie mit einem CNI und einem Mycophenolsäure-Derivat, wie es beim Therapieprotokoll II (Tabelle 9) der Fall ist, allen anderen Protokollen überlegen ist. Neben der besseren Nierenfunktion führt die Tripeltherapie laut Protokoll II zu signifikant weniger akuten Abstoßungsreaktionen, Transplantatversagen und Todesfällen mit funktionierendem Transplantat (EKBERG et al. 2009, GUERRA et al. 2011).

*Tacrolimus* gilt unter den Calcineurin-Hemmern als Mittel der ersten Wahl (KDIGO 2009). *Azathioprin* wurde heute klinisch fast nahezu durch Mycophenolsäure-Derivate ersetzt (BEIMLER et al. 2014). Mit dem Ziel die gastrointestinale Verträglichkeit zu verbessern, wurde magensaftresistentes *Natrium-Mycophenolat* eingeführt. Studien weisen auf keinen Unterschied hinsichtlich therapeutischer Wirksamkeit und gastrointestinaler Nebenwirkungen zwischen den beiden Mycophenolsäure-Derivaten hin, daher kann von den internationalen Richtlinien keine Empfehlung zwischen den beiden Formulierungen abgegeben werden (KDIGO 2009). Der Review von COOPER et al. (2012) belegt aber leichte Vorteile der magensaftresistenten Formulierung gegenüber MMF. Unter *Natrium-Mycophenolat* scheint es durch geringere gastrointestinale Beschwerden zu weniger Dosisreduktionen zu kommen, was sich positiv auf Patientenergebnisse auswirken kann. Zusätzlich ergeben sich mit der magensaftresistenten Formulierung keine Arzneimittel-Interaktionen mit *Protonpumpeninhibitoren* (PPI), die häufig bei NTX-Patienten eingesetzt werden.

Während vom Absetzen der Calcineurin-Inhibitoren eher abgeraten werden muss, sind die Meinungen zum Thema Vermeidung oder Absetzen der Glucocorticoide in den Therapieregimen kontrovers. Trotz ihrer Effektivität akute Rejektionen zu verhindern, stellen sie aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils einen großen Risikofaktor für Morbidität dar. Die Richtlinie der KDIGO-Arbeitsgruppe empfiehlt Steroide nicht abzusetzen, sofern sie bereits länger als eine Woche pNTX verabreicht wurden (KDIGO 2009).
Zwei Reviews, bei denen jeweils Ergebnisse von mehr als 5.600 Studienteilnehmer aus ca. 30 verschiedenen randomisierten, kontrollierten Studien ausgewertet wurden, zeigten zwar ein gehäuftes Auftreten akuter Abstoßungsreaktionen, aber keinen negativen Einfluss auf Mortalität oder Verlust der transplantierten Niere. Der Zeitpunkt des Absetzens der Steroide scheint keinen Einfluss auf die Ergebnisse zu haben. Durch steroidsparende Therapieregime konnten außerdem Medikamente zur Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen, wie Hypertonie,

Dyslipidämie reduziert und eine geringere Inzidenz von NODAT festgestellt werden (PASCUAL et al. 2009, KNIGHT und MORRIS 2010). Die Ergebnisse finden sich in der KDIGO-Richtlinie (2009) wieder, die vorschlägt, bei Patienten mit niedrigem immunologischem Risiko Glucocorticoide innerhalb der ersten postoperativen Woche abzusetzen.

Das Fusionsprotein *Belatacept* wurde im Juni 2011 (BASG/AGES MEDIZINMARKTAUFSICHT – ARZNEISPEZIALITÄTENREGISTER 2014) zur immunsuppressiven Therapie bei Nierentransplantation zugelassen und stellt einen Wirkstoff mit einem neuen selektiven Wirkmechanismus dar. Im Vergleich mit *Ciclosporin A* stellte sich eine vergleichbare effektive Wirksamkeit in puncto Patienten- und Organüberleben heraus – trotz der erhöhten Anzahl und des erhöhten Schweregrads akuter Abstoßungsreaktionen in einzelnen Subgruppen. Bei der Therapie mit *Belatacept* konnten darüber hinaus eine verbesserte Nierenfunktion und ein Trend bezüglich weniger chronischer Transplantatnephropathien festgestellt werden. Zusätzlich traten bei der Therapie mit *Belatacept* weniger kardiovaskuläre und metabolische Störwirkungen auf. Aufgrund der guten Verträglichkeit erwies sich das CLTA-4-Analagon als sichere Alternative zu den Calcineurin-Inhibitoren (VINCENTI et al. 2010).
Der Effekt konnte auch in der Follow-up-Studie bestätigt und somit die Sicherheit und Effektivität nach einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren belegt werden. Patienten wiesen bei der Therapie mit *Belatacept* um 21-23 ml/min/1,73m$^2$ bessere glomeruläre Filtrationsraten auf als Patienten, die mit *Ciclosporin A* behandelt wurden. Erstaunlich ist auch, dass sich bei fast der Hälfte der Patienten mit moderater Nierenfunktion nach 5 Jahren die GFR auf über 60 ml/min/1,73m$^2$ verbessert hat. Verglichen mit *Ciclosporin A*, ist diese Rate mehr als doppelt so hoch. Aufgrund des reduzierten Bedarfs an Medikamenten zur Therapie kardiovaskulärer und metabolischer Komorbiditäten unter *Belatacept-Therapie* sinkt auch das Potential für Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen. Wegen der erhöhten Gefahr für eine posttransplantative lymphoproliferative Erkrankung ergeben sich aber auch bei diesem Arzneistoff wieder Limitationen für den Einsatz bei EBV-seropositiven Patienten (ROSTAING et al. 2013).

### 3.6.3 Therapie der Abstoßungsreaktionen

Eine Verschlechterung der Nierenfunktion bzw. das Auftreten von Fieber, Schmerzen und Verhärtung des Transplantats sowie ödematöse Veränderungen und Oligurie deuten stark auf eine Abstoßungsreaktion hin. Auch Infektionen und Intoxikationen mit Immunsuppressiva können zu Fieber und erhöhten Kreatinin-Werten führen, benötigen aber eine ganz andere Form der Therapie. Zur Differentialdiagnose werden daher Biopsien durchgeführt (AMEND et al. 2005).

Nachgewiesene Abstoßungsreaktionen lassen sich anhand des Banff-Systems aufgrund histopathologischer Veränderungen in verschiedene Klassen und Schweregrade einteilen. Das Schema wurde erstmals 1991 in der kanadischen Stadt Banff von Experten erarbeitet und wurde seither immer wieder überarbeitet (SOLEZ und RACUSEN 2013). Die letzte Konferenz fand 2013 statt und endete in einer Erweiterung der Banff-07-Klassifikation in den Kriterien für antikörpervermittelte Abstoßungsreaktionen (HAAS et al. 2014). Im Folgenden werden die wichtigsten Kriterien der Banff-07-Klassifikation zusammenfassend dargestellt (Tabelle 10):

| **Klasse** | **Diagnostische Kriterien/Schweregrade** |
|---|---|
| **1 Normal** | |
| **2 AK-vermittelte Veränderungen** | *Akute humorale Abstoßung*<br>I: ATN ähnlich, minimale Entzündung<br>II: kapilläre und/oder glomeruläre Entzündung, Thrombose<br>III: transmurale Arteritis, fibrinoide Veränderungen, Nekrose, Entzündung<br>*chronisch aktive humorale Abstoßung* |
| **3 Borderline Veränderungen** | Verdacht auf akute zelluläre Abstoßung |
| **4 T-Zell-vermittelte Abstoßung** | *Akute zelluläre Abstoßung*<br>IA: interstitielle Infiltration & moderate Tubulitis<br>IB: interstitielle Infiltration & schwere Tubulitis<br>IIA: milde bis moderate Arteritis<br>IIB: schwere Arteritis<br>III: transmurale Arteritis, fibrinoide Veränderungen, Nekrose, Entzündung<br>*Chronisch aktive zelluläre Abstoßung* |
| **5 Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie** | I mild<br>II moderat<br>III schwer |
| **6 Andere** | Veränderungen, die nicht durch Rejektionen hervorgerufen werden |

*ATN* akute Tubulusnekrose *AK* Antikörper

**Tabelle 10: Histologische Einteilung der Rejektionen nach der Banff-07-Klassifikation (SOLEZ et al. 2008)**

Die Banff-Klassifizierung ermöglicht eine optimale Therapie der vorliegenden Abstoßungsreaktion (NAST und COHEN 2005).

Zur Therapie akuter Abstoßungsreaktionen werden hochdosierte Glucocorticoide in Form von intravenös verabreichtem *Methylprednisolon* als Mittel erster Wahl empfohlen. Dadurch können etwa 75% der immunologischen Veränderungen rückgängig gemacht werden. *Thymoglobulin* sollte bei schweren oder vaskulären Rejektionen (mindestens Banff IIB, Tabelle 10) eingesetzt werden (DANOVITCH 2005, HARTONO et al. 2013). Es wird geraten, Borderline- und subklinische Abstoßungen ebenfalls zu behandeln (KDIGO 2009). Zur Therapie von humoralen Abstoßungsreaktionen werden Immunglobuline gemeinsam mit Plasmapherese eingesetzt (AMEND et al. 2005). *Rituximab*, *Bortezomib* und *Eculizumab* scheinen ebenfalls als Off-Line-Therapie Erfolge zu erzielen (HARTONO et al. 2013).

### 3.6.4 Pharmakokinetik der immunsuppressiven Arzneistoffe

Immunsuppressiva stellen aufgrund ihrer geringen therapeutischen Breite und intra- und interindividuellen pharmakokinetischen Variabilitäten schwierige Arzneistoffe dar, die eines engmaschingen klinischen Managements bedürfen (CHRISTIANS et al. 2002).

*Ciclosporin A* und *Tacrolimus* weisen aufgrund ihres gemeinsamen pharmakokinetischen Profils – beide werden durch CYP3A4/5-Enzyme in der Leber und im Darm verstoffwechselt und via P-gp durch Zellmembranen transportiert – ein ähnliches Interaktionspotential auf. Sie interagieren aber nicht immer identisch mit zusätzlich verabreichten Hemmern oder Induktoren der oben genannten Enzyme. Aufgrund der Makrolid-Struktur der mTOR-Hemmer *Sirolimus* und *Everolimus* und der gleichen Pharmakokinetik zeigen auch diese ein ähnliches Interaktionsprofil mit anderen Arzneistoffen auf (KYUPERS 2009). *Mycophenolatmofetil* (MMF) und dessen aktiver Metabolit *Mycophenolsäure* (MPA) werden durch die *Uridin-Diphosphat-Glucuronosyltransferase* (UGT) in pharmakologisch unwirksames *MPA-Glucuronid* (MPAG) umgewandelt und überwiegend über die Niere ausgeschieden (CellCept® Fachinformation idgF. lt. BASG/AGES MEDIZINMARKTAUFSICHT – ARZNEISPEZIALITÄTENREGISTER 2014).

Tabelle 11 listet den Metabolismus der gängigen Immunsuppressiva genauer auf. Neben der Rolle als Substrate kommt ihnen auch eine Bedeutung als Inhibitoren oder Induktoren von Enzymen oder Transportern zu und sie können somit die Exposition anderer Arzneistoffsubstrate beeinflussen. Die lange Halbwertszeit von *Sirolimus* kann ebenfalls die Dauer einer Interaktion beeinflussen (TROFE-CLARK et al. 2013).

| | CyA (CNI) | FK (CNI) | MPA (Anti-metabolit) | SIROLIMUS (mTOR) | EVEROLIMUS (mTOR) | AZA (Anti-metabolit) | (Methyl-) Prednisolon |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **CYP-Enzyme** | Substrat/ Hemmer von **CYP3A4**/5 | Substrat/ Hemmer von **CYP3A4**/5 | - | Substrat/ schwacher Hemmer von **CYP3A4** | Substrat/ schwacher Hemmer von **CYP3A4** und CYP2D6 | - | Substrat/ schwacher Induktor von **CYP3A4** |
| **P-gp** | Substrat/ Hemmer | Substrat/ Hemmer | - | **Substrat/ Hemmer** | Substrat | - | Substrat/ Induktor |
| **anderer Meta-bolismus** | Hemmer von OATP1B1 | - | Substrat von **UGT1A9/2B7/1A8** in Leber, Niere und Intestinaltrakt | - | - | zu 6-Mercaptopurin über die **Xanthinoxidase und TPMT** | |

*CyA* Ciclosporin A; *FK* Tacrolimus; *MPA* Mycophenolsäure-Derivate; *AZA* Azathioprin; *CNI* Calcineurin-Inhibitor; *mTOR* mammalian target of rapamycin; *P-gp* P-Glykoprotein; *UGT* Uridin-Diphosphat-Glucuronosyltransferase; *TPMT* Thiopurin-S-Methyltransferase; ***Hauptabbauweg*** fett hervorgehoben, ***rot*** stark, ***orange*** mittelstark, ***grün*** schwach

**Tabelle 11: Metabolismus konventioneller Immunsuppressiva (KUYPERS 2009, MEDIQ 2014)**

### 3.6.5 Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen durch die immunsuppressive Kombinationstherapie

Patienten erhalten im Laufe ihres Lebens mit dem Transplantat unterschiedliche immunsuppressive Therapieprotokolle. Setzen veränderte Risikoprofile der Patienten einen Wechsel von Arzneistoffen im Therapieregime voraus, so muss stets auf mögliche veränderte Arzneimittel-Exposition durch Immunsuppressiva geachtet werden (KYUPERS 2008).

*Ciclosporin A* und *Sirolimus* führen über das CYP3A4-Enzym gegenseitig zu einer klinisch relevanten pharmakokinetischen Interaktion. Die dadurch gesteigerte Calcineurin-Inhibitor-Nephrotoxizität kann eine Verringerung der *Ciclosporin-A*-Dosis voraussetzen und es muss auf eine mögliche resultierende zu geringe immunsuppressive Wirkung durch *Sirolimus* geachtet werden (KYUPERS 2008). Ein zeitlicher Abstand von 4 Stunden zwischen der *Sirolimus*- und *Ciclosporin-A*-Einnahme kann den signifikanten Konzentrationsanstieg des mTOR-Inhibitors verhindern (KAPLAN et al. 1998).

Die klinische Relevanz der Interaktion zwischen *Tacrolimus* mit *Sirolimus* ist schwer zu beurteilen, da viele Studien sehr widersprüchliche Ergebnisse liefern. Während einerseits über Veränderung der Tacrolimus-Konzentrationen berichtet wird, zeigen andere Studien keine klinisch relevante Wechselwirkung auf (KYUPERS 2008).

Glucocorticoide stellen Induktoren des CYP3A4-Enzyms und des P-gp dar und beschleunigen den Abbau von *Tacrolimus*. Werden Glucocorticoid-Dosen zur Behandlung einer Abstoßungsreaktion erhöht oder auf eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis reduziert, muss

auf möglicherweise veränderte Tacrolimus-Spiegel geachtet werden (ANGLICHEAU et al. 2003). Bei der Therapie von akuten Abstoßungsreaktionen mit hohen Dosen *Prednisolon* oder *Methylprednisolon* wurden erhöhte und erniedrigte Blutkonzentrationen beobachtet (Prograf® Fachinformation idgF. lt. BASG/AGES MEDIZINMARKTAUFSICHT – ARZNEISPEZIALITÄTENREGISTER 2014). Für *Ciclosporin A* und die mTOR-Inhibitoren konnten noch keine klinisch relevanten Interaktionen mit Glucocorticoiden nachgewiesen werden (KYUPERS 2008).

Die Reabsorption von Mycophenolsäure im Darm führt 6-8 Stunden nach der Einnahme zu einer zweiten Spitzenkonzentration im Plasma (Myfortic® Fachinformation idgF. lt. BASG/AGES MEDIZINMARKTAUFSICHT – ARZNEISPEZIALITÄTENREGISTER 2014). Die Hemmung des enterohepatischen Kreislaufs von Mycophenolsäure durch *Ciclosporin A* führt im Vergleich zu *Tacrolimus* zu einer 50%igen Reduktion des Talspiegels des Antimetaboliten. Die dosisabhängige Interaktion mit *Ciclosporin A* indiziert eine Dosis des Antimetaboliten von mindesten 2g pro Tag. Tacrolimus zeigt im Vergleich zu Calcineurin-Inhibitor-freien Therapieregimen keine veränderten MPA-Konzentrationen (KYUPERS 2008).

Die Interaktionen zwischen *Ciclosporin A* mit Mycophenolsäure und den mTOR-Inhibitoren stellen die klinisch relevantesten Wechselwirkungen dar (KYUPERS 2008). Tabelle 12 führt einen Überblick über die möglichen Interaktionen zwischen Immunsuppressiva und deren Mechanismen an, stellt aber keine vollständige Auflistung möglicher potentieller Wechselwirkungen dar:

| pAAI | | Effekt | Mechanismus | klinische Relevanz |
|---|---|---|---|---|
| **Ciclosporin A** | Glucocorticoide | ↔ | - | - |
| | mTORi | ↑ | CYP3A/P-gp | Nephrotoxizität |
| **Tacrolimus** | Glucocorticoide | ↓ | CYP3A/P-gp | minimal |
| | mTORi | ↔ oder ↓ | (CYP3A/P-gp) | unklar |
| **MPA** | Ciclosporin A | ↓ | MRP2-Hemmung | Transplantatabstoßung |
| | Tacrolimus | ↔ | - | - |
| | Sirolimus | ↔ | - | - |
| | Glucocorticoide | (↓) | UGT-Induktion | minimal |
| **mTORi** | Ciclosporin A | ↑ | CYP3A/P-gp | Neprhotoxizität |
| | Tacrolimus | ↔ oder ↓ | (Cyp3A/P-gp) | unklar |
| | Glucocorticoide | ↔ | - | - |

*mTORi* mammalian target of rapamycin Inhibitoren (Sirolimus/Everolimus); *MRP2* multidrug resistance-associated protein 2;
*UGT* Uridin Diphosphat-Glucuronosyltransferase;↓ erniedrigte Konzentration; ↑ erhöhte Konzentration; ↔ unveränderte Konzentration

**Tabelle 12: pAAI zwischen Immunsuppressiva (KYUPERS 2008)**

# 3.7 THERAPIE DER KOMORBIDITÄTEN UND RELEVANTE WECHSELWIRKUNGEN MIT IMMUNSUPPRESSIVA

## 3.7.1 Infektionskrankheiten

### *3.7.1.1 Inzidenz von Infektionskrankheiten*

Infektionskrankheiten stellen nach kardiovaskulären Erkrankungen die zweithäufigste Ursache für Todesfälle mit funktionierendem Transplantat dar (KRAMAR 2013). So verursacht z.B. die Kombination von *Ciclosporin A* und Glucocorticoiden in der frühen postoperativen Phase Infektionsraten von 52%, die durch die zusätzliche Gabe von Mycophenolsäure-Derivaten nochmals erhöht wird (KHIM et al. 2009).

Während sich manche Infektionen typischerweise in der Frühphase nach der Transplantation manifestieren, treten andere erst nach einer gewissen Zeit auf (Tabelle 13):

| |
|---|
| **Innerhalb des ersten postoperativen Monats:**<br>nosokomiale Infektionen, Pneumonie, Harnwegsinfekte, Katheter-, Wund- und Herpesvirusinfektionen, orale/ösophageale Candidiasis |
| **1-6 Monate postoperativ:**<br>• *mit PCP und antiviraler Prophylaxe*: Infektionen mit Polyoma-BK-Virus, Clostridium difficile, HCV, Influenza-Virus, Cryptococcus neoformans, Mycobaterium tuberculosis<br>• *ohne PCP und antiviraler Prophylaxe*: Infektionen mit Pneumocystis jirovecii, Herpes-Viren (CMV, HSV, VZV, EBV), HBV und anderen opportunistischen Erregern |
| **Jenseits des sechsten postoperativen Monats:**<br>• konventionelle Infektionskrankheiten: Pneumonien, HWI<br>• Pilzinfektionen<br>• späte virale Infektionen: CMV-Retinitis, Hepatitis, später Polyoma-BK-Nephropathie, EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankung (PTLD) |
| *PCP* Pneumocystis-Prophylaxe; *HBV* Hepatitis-B-Virus; *HCV* Hepatitis-C-Virus; *CMV* Cytomegalie-Virus; *HSV* Herpes Simplex-Virus; *VZV* Varizella Zoster; *EBV* Epstein-Barr-Virus; *HWI* Harnwegsinfekt; *PTLD* post-transplant lymphoproliferative disorder |

**Tabelle 13: Zeitliches Auftreten von Infektionen nach Nierentransplantation (modifiziert nach FISHMAN 2007, SANTOS und BRENNAN 2010)**

In der unmittelbaren postoperativen Phase treten häufig bakterielle nosokomiale Infektionen auf, welche mitunter intensive Pharmakotherapie mit nephrotoxischen Reserveantibiotika, wie z.B. *Vancomycin*, bedingen. Durch die intensivierte immunsuppressive Therapie in der frühen Periode nach Nierentransplantation steigt nach einem Monat die Inzidenz für Viruserkrankungen – aufgrund ihrer hohen Durchseuchungsrate insbesondere mit Erregern aus der Herpesfamilie – und opportunistischen Infektionen (SANTOS und BRENNAN 2010). Erkrankungen, die durch das *Cytomegalie-Virus* (CMV) ausgelöst werden, stellen mit einer Inzidenz von bis zu 70% die häufigsten Virusinfektionen dar. Durch Persistenz des *Epstein-Barr-Virus* (EBV) steigt das Risiko für die Entstehung der EBV-assoziierten lymphoproliferativen

Erkrankung (B-Zell-Lymphome). Die *Polyoma-BK-Virus-assoziierte Nephropathie* (BKVN) stellt eine der häufigsten Ursachen des Transplantatversagens dar (KHIM et al. 2009).

Der *Hepatitis-C-Virus* (HCV) ist der häufigste Erreger der Hepatitis nach Nierentransplantation. Die Therapie mit Interferonen und Rivavirin unterliegt jedoch einer strengen Nutzen-Risiko-Abwägung, aufgrund der Gefahr ernster Abstoßungsreaktionen (KDIGO 2009). Chronische Leberinsuffizienz kann durch Infektionen mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) verursacht werden und ist ein weiterer großer Risikofaktor für Todesfälle mit funktionierendem Transplantat (SAHADEVAN und KASISKE 2005). Um Reaktivierungen zu verhindern, empfehlen internationale Leitlinien Hepatitis-B-Risikopatienten prophylaktisch mit *Tenofovir*, *Entecavir* oder *Lamivudin* zu behandeln (KDIGO 2009).

Erfolgreiche Transplantationen werden auch bei HIV-infizierten Patienten durchgeführt und erfordern aufgrund des starken Interaktionspotentials mit Immunsuppressiva (vgl. Kap. 3.7.1.3) mit der hochaktiven antiviralen Therapie eine streng überwachte Therapie (FISHMAN 2007, KIDGO 2009).

Verglichen mit Menschen der restlichen Bevölkerung, haben NTX-Patienten ein bis zu 300fach erhöhtes Risiko an Tuberkulose zu erkranken. In einem Umfeld hoher Prävalenz von Tuberkulose wird daher eine postoperative Prophylaxe mit *Isoniazid* empfohlen (ADAMU et al. 2014). In Österreich trifft dies nicht zu.

Unter den Organ-Transplantierten unterliegen NTX-Patienten dem geringsten Risiko einer invasiven fungalen Infektion. Dennoch stellt die Infektion – vor allem mit Candida- und Aspergillus-Arten – eine signifikante Ursache für erhöhte Mortalität und Morbidität dar (PLAYFORD et al. 2009). Während eine routinemäßige Prophylaxe mit systemischen Antimykotika nicht empfohlen wird, werden nicht-resorbierbare antifungale Arzneistoffe zur Prophylaxe von mukokutanen Candida-Infektionen regelmäßig verabreicht (KUBAK et al. 2005). Die Gabe erfolgt vor allem während der unmittelbaren postoperativen Phase mit hoher Immunsuppressiva-Dosis (insbesondere von Glucocorticoiden) und kann nach Erreichen der Erhaltungsdosis wieder abgesetzt werden (KDIGO 2009).

### *3.7.1.2 Antiinfektive Chemoprophylaxe*

Routinemäßige prophylaktische Maßnahmen zur Verringerung der Inzidenz von infektiösen Komplikationen werden in Tabelle 14 dargestellt. Chemoprophylaxe ist meist nur in der frühen postoperativen Phase indiziert, da die Dosisreduktion des immunsuppressiven Regimes zu einer verminderten Wahrscheinlichkeit für infektiöse Erkrankungen führt.

| Maßnahme | Dauer | Indikationen | Kommentar |
|---|---|---|---|
| ***präoperativ*** | | | |
| Impfungen | | laut Empfehlungen des allgemein gültigen Impfplans | |
| serologisches Screening des Spenders und Empfängers | | CMV, EBV, HSV, VZV, HBV, HCV, HIV, Mycobacterium | Hochrisiko besteht bei Spender mit positivem serologischen Status/Empfänger mit negativem serologischen Status |
| ***postoperativ*** | | | |
| Impfauffrischungen | | Influenza, Pneumokokken, HBV | keine Lebendimfstoffe; verminderte und verkürzte Immunisierung durch Totimpfstoffe |
| Sulfamethoxazol bzw. Sulfametrol/Trimethoprim | mindestens 3 Monate | Pneumocystis jirovecii, Toxoplasma gondii, Listerien, andere Erreger von HWI, Pneumonien | Alternativen: Dapson, Atovaquon, Pentamidin |
| Valaciclovir bzw. Valganciclovir | mindestens 3 Monate | CMV, HSV, VZV, EBV | |
| Clotrimazol[1], Nystatin, Fluconazol | 1-3 Monate | orale/ösophageale Candida-Prophylaxe | |

*CMV* Cytomegalie-Virus; *EBV* Epstein-Barr-Virus; *HSV* Herpes-Simplex-Virus; *VZV* Varizella-Zoster-Virus; *HBV* Hepatitis-B-Virus; *HCV* Hepatitis-C-Virus; *HIV* Humanes-Immundefizienz-Virus; *HWI* Harnwegsinfekt

[1] orale Darreichungsform in Österreich nicht zugelassen

**Tabelle 14: Prä- und postoperative Maßnahmen zur Vermeidung infektiöser Komplikationen (FISHMAN 2007, KDIGO 2009, KHIM et al. 2009, SANTOS und BRENNAN 2010)**

### *3.7.1.3 Interaktionen durch die antiinfektive Therapie*

Durch die Ko-Administration von Antiinfektiva zur Chemoprophylaxe oder Therapie von Infektionen steigt das Risiko potentiell gefährlicher pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Wechselwirkungen mit Immunsuppressiva. Es ist daher besonders wichtig, Wechselwirkungen bei der Verabreichung von Antibiotika zu erkennen (BERDAGUER et al. 2012). Den stärksten pharmakokinetischen Einfluss auf Plasmakonzentrationen der Immunsuppressiva zeigen Makrolid-Antibiotika, Azol-Antimykotika, Proteasehemmer und Rifamycine (BERGADUER et al. 2012, TROFE-CLARK et al. 2013).

In dieser Arbeit wird auf Interaktionen mit Immunsuppressiva eingegangen. Wechselwirkungen, die zwischen Arzneimitteln der Komedikation entstehen, werden nicht näher beschrieben.

*Pharmakodynamische Interaktionen:*

Die gleichzeitige Verabreichung nephrotoxischer Antibiotika wie Vancomycin, Aminoglykosid-Antibiotika (*Gentamicin, Tobramycin, Amikacin* und *Streptomycin*), *Amphothericin B, Cidofovir, Foscarnet*, intravenös verabreichtes *Acyclovir* oder hohe Dosen von *Sulfamethoxazol-Trimethoprim* können zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen, dann muss durch Reduktion der Dosis der Calcineurin-Inhibitoren und durch besondere Überwachung der Nierenfunktion Nephrotoxizität vermieden werden. Zusätzlich müssen etwaige Antibiotika an die Nierenfunktion angepasst dosiert werden und durch andere geeignete Methoden (z.B. Hydrierung, einmal tägliche Gabe, Talspiegelkonzentrationsmessungen) Nebenwirkungen vermieden werden. Müssen die Antimetabolite unweigerlich mit anderen myelosuppressiven Antiinfektiva – wie z.B. *Ganciclovir, Valganciclovir, Linezolid* und *Sulfonamide* – kombiniert werden, ist eine Überwachung der hämatologischen Parameter (Erythro-, Leuko- und Thrombozyten) indiziert (TROFE-CLARK et al. 2013).

*Interaktionen, die Calcineurin-Inhibitor- und mTOR-Inhibitor-Plasmakonzentrationen signifikant erhöhen:*

**Makrolid-Antibiotika:**

Alle Makrolid-Antibiotika, mit Ausnahme von *Azithromycin* und *Roxithromycin*, sind moderate bis starke Hemmer des CYP3A4 und des Arzneistofftransporters P-gp. Die Stärke des hemmenden Effekts unterscheidet sich unter den einzelnen Vertretern (TROFE-CLARK et al. 2013). *Erythromycin* als quasi irreversibler Hemmer des CYP3A4 bewirkt nach einer 4-tägigen Antibiotika-Therapie eine 90%ige maximale Hemmung des Enzyms (KYUPERS 2009) und die gleichzeitige Verabreichung des Makrolid-Antibiotikums verursacht eine schnell einsetzende erhöhte Calcineurin-Inhibitor-Exposition, die eine Dosisreduktion der Immunsuppressiva von mindestens 50% notwendig macht (TROFE-CLARK et al. 2013). Die gleiche Dosisreduktion muss auch beim häufiger eingesetzten Clarithromycin beachtet werden, welches neben anderen Makrolid-Antibiotika Erythromycin abgelöst hat. Die meisten in-vitro- und in-vivo-Daten lassen darauf schließen, dass *Azithromycin* eine geeignete Alternative darstellt. Da auch hier durch einzelne Fallberichte veränderte Calcineurin-Inhibitor-Konzentrationen aufgezeigt wurden, wird auch bei der Kombination mit diesem Makrolid-Antibiotikum eine Plasmakonzentrations-Überwachung empfohlen (TROFE-CLARK et al. 2013).

Das Steroid-Antibiotikum *Fusidinsäure* wird bei Staphylokokken-Infektionen eingesetzt. Viele Informationen bezüglich Interaktionen mit *Fusidinsäure* gibt es nicht. Es ist unteranderem ein schwacher Hemmer des CYP3A4 (MEDIQ 2014) und die Kombination mit Substraten bzw. anderen Enzym-Hemmern oder Induktoren soll daher vermieden werden. Insbesondere mit Statinen sind schwere Rhabdomyolysen (einschließlich Todesfälle) beobachtet worden (Fucidin® Fachinformation idgF. lt BASG/AGES Medizinmarktaufsicht – Arzneispezialitätenregister 2014). Interaktionen mit Calcineurin-Inhibitoren und mTOR-Hemmern können daher nicht ausgeschlossen werden. Erwähnenswert sind auch die möglichen Wechselwirkungen mit alkalierdenden Substanzen wie Natriumbikarbonat und anderen Antazida, die sehr häufig bei NTX-Patienten zum Einsatz kommen (Fucidin® Fachinformation idgF. lt BASG/AGES Medizinmarktaufsicht – Arzneispezialitätenregister 2014). Kann eine Kombination mit Fusidinsäure nicht vermieden werden, muss der Patient engmaschig kontrolliert werden.

**Antifungale Arzneistoffe:**

Azol-Antimykotika zeigen die profundesten Einflüsse auf die Plasmakonzentrationen der CYP3A4-Enzymsubstrate. Auch hier bewirken die einzelnen Vertreter unterschiedliche klinisch relevante Konzentrationserhöhungen von Calcineurin-Inhibitoren und mTOR-Hemmern. *Ketoconazol* zeigt die stärkste Hemmung unter den Azol-Antimykotika und bedingt notwendige Dosisreduktionen von *Ciclosporin A* bis zu 80%. *Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol* und *Fluconazol* zeigen in dieser Reihenfolge einen weniger stark hemmenden Effekt (MANITPISITKUL et al. 2009). Ciclosporin-A-Plasmakonzentrationen scheinen weniger stark beeinflusst zu werden als die von *Tacrolimus* und der mTOR-Inhibitoren. Die Kombination mit *Voriconazol* macht eine 50%ige Dosisreduktion von *Ciclosporin A* notwendig, während die Tacrolimus-Dosis um 66% verringert werden muss. Bei der gleichzeitigen Verabreichung von *Sirolimus* muss sogar eine Dosisreduktion von 90% vorgenommen werden, um zu hohe mTOR-Inhibitor-Konzentrationen zu vermeiden. Ähnliche Dosisreduktionen werden auch bei der Kombination mit *Posaconazol* empfohlen (MANTIPISITKUL et al. 2009). Manche Studien zeigten auch eine Verdoppelung der Tacrolimus-Blutkonzentration nach der Therapie oraler Candidiasis mit *Clotrimazol* (TROFE-CLARK et al. 2013). Um Nephrotoxizität durch *Amphotericin B* zu vermeiden, sollten die Patienten vor und nach der systemischen Verabreichung des Antimykotikums mit bis zu 500 ml isotonischer Kochsalzlösung hydriert werden (MANITPISITKUL et a. 2009).

Echinocandine, die neueren antifungalen Wirkstoffe, zeigen kein Interaktionspotential mit CYP3A4-Enzymen und stellen somit Alternativen zu den Azol-Antimykotika dar. Aber auch hier sind Interaktionen mit Immunsuppressiva nicht ausgeschlossen (TROFE-CLARK et al. 2013, MANITPISITKUL et al. 2009).

**Hochaktive Antiretrovirale Therapie:**

Bei der Therapie von HIV-infizierten Transplantationsempfängern spielt die sorgfältige Balance der richtigen Dosis der immunsuppressiven Therapie eine ausgesprochen wichtige Rolle (VAN MAARSEVEEN et al. 2012). Grundsätzlich können wieder alle Klassen der Immunsuppressiva zur Therapie angewendet werden. Ein gesteigertes Risiko für Transplantatverlust, hohes Infektionsrisiko, Arzneimittel-Intoxikationen und schwerwiegende pAAI stellen für das Management der *Hochaktiven Antiretroviralen Therapie* (HAART) und der immunsuppressiven Therapie eine sehr große Herausforderung dar (VAN MAARSEVEEN et al. 2012). I

Während *Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren* (NRTI), wie z.B. *Lamivudin*, *Abacavir, Zidovudin* oder *Stavudin*, überwiegend renal eliminiert werden und keine Interaktionen mit dem CYP3A4 oder P-gp zu erwarten sind, muss bei den *Nichtnukleosidischen Reversen-Transkriptase-Inhibitoren* (NNRTI), wie z.B. *Efavirenz*, *Etravirin* und *Nevirapin*, mit einem Interaktionspotential aufgrund einer mittelstarken Induktion dieser Hämproteine geachtet werden. Diese pharmakokinetische Interaktion scheint einer intraindividuellen Variabilität zu unterliegen und ob sie auch klinisch relevant ist, bleibt fragwürdig. Mithilfe von TDM kann eine Kombination mit den NNRTI gut durchgeführt werden (VAN MAARSEVEEN et al. 2012). Vor allem scheint *Efavirenz* unter den NNRTI die stärkste induktive Wirkung aufzuweisen. FRASSETTO et al. (2007) fanden im Zuge ihrer pharmakokinetischen Studie mit 31 Nieren- und Lebertransplantierten heraus, dass bei der Kombination von *Efavirenz* die Dosis von *Ciclosporin A* um das zweifache erhöht werden musste, um Talspiegel im therapeutischen Bereich zu erreichen. Mit *Nevirapin* konnte diese klinische Interaktion allerdings nicht nachgewiesen werden.

Die potenten *Protease-Inhibitoren* (PI), wie z.B. *Atazanavir, Lopinavir, Nelfinavir, Saquinavir* und *Darunavir*, deren Wirkung durch eine Kombination mit *Ritonavir* gesteigert wird („Boosterung“), werden primär durch CYP-Enzyme metabolisiert. Alle Vertreter der PI sind starke Enzym- und P-gp-Hemmer, wobei *Ritonavir* den weitaus stärksten hemmenden Effekt ausübt. So kommt es durch die gemeinsame Verabreichung mit Immunsuppressiva zu stark erhöhten Glucocorticoid-Konzentrationen aufgrund der verminderten Clearance dieser

Arzneistoffe. Noch komplexere Wechselwirkungen treten mit Calcineurin-Hemmern und mTOR-Inhibitoren auf. Klinische Studien konnten aufweisen, dass die Dosen dieser Immunsuppressiva stark reduziert werden müssen, um toxische Konzentrationen im Blut zu vermeiden. Der Effekt ist umso stärker, wenn Ritonavir-geboosterte PI eingesetzt werden – bei betroffenen Patienten mussten 120-fache Dosisreduktionen von *Tacrolimus, Ciclosporin A* und *Sirolimus* vorgenommen werden. Hinzu kommt, dass dieser Effekt sehr schnell eintritt und bei Therapieende oder Dosisreduktionen der PI die Spiegel der Immunsuppressiva rasch in therapeutisch unwirksame Bereiche sinken bzw. dass bei toxischen Konzentrationen der Immunsuppressiva die Gabe der PI für 2 bis 3 Tage gestoppt werden muss, um schwere Nephro- und Neurotoxizität zu verhindern (VAN MAARSEVEEN et al. 2012). Zudem kann es durch die Nebenwirkungsprofile der antiretroviralen Arzneistoffe und der Immunsuppressiva zu nephrotoxischen, neurotoxischen und hämatotoxsichen Wechselwirkungen kommen (STAHLMANN und LODE 2009).

Die neuen antiretroviralen Arzneistoffe *Raltegravir, Enfuviritid* und *Maraviroc* haben keinen Einfluss auf CYP3A4- oder P-gp-Aktivität und ein geringes pharmakodynamisches Interaktionspotential mit Immunsuppressiva. Sie stellen gute Alternativen dar, um ernste Nebenwirkungen durch Wechselwirkungen zu vermeiden (VAN MAARSEVEEN et al. 2012).

Zusätzlich kann es auch zwischen *Abacavir* bzw. *Zidovudin* und Mycophenolsäure durch Wechselwirkung via UGT zu veränderten Plasmakonzentrationen des Antimetaboliten kommen (BERDAGUER et al. 2012).

*Interaktionen, die Calcineurin-Inhibitor- und mTOR-Inhibitor-Plasmakonzentrationen signifikant erniedrigen:*

**Antituberkulostatika:**

Alle Rifamycine, vor allem *Rifampin*, stellen starke Induktoren des CYP3A4 dar. Der Effekt ist so stark, dass sogar unter gleichzeitiger Verabreichung mehrerer Enzym-Hemmer noch immer eine Reduktion der Calcineurin-Inhibitoren und mTOR-Inhibitoren beobachtet werden kann (TROFE-CLARK et al. 2013). Kann eine Kombination der beiden Wirkstoffgruppen, wie z.B. bei der Behandlung von Tuberkulose oder anderen Rifampicin-sensitiven Keimen (Staphylokokken) nicht vermieden werden, muss die Dosis der CYP3A4-Substrate teilweise bis um das 10fache erhöht werden (TROFE-CLARK et al. 2013) bzw. eine mehrfache Gabe der Immunsuppressiva am Tag durchgeführt werden, um Transplantatabstoßung zu verhindern (MANITPISITKUL et al.

2009). *Rifabutin* scheint einen geringeren Einfluss auf die Pharmakokinetik der Immunsuppressiva zu haben (DANOVITCH 2005, TROFE-CLARK et al. 2013).

*Rifampin* kann durch Induktion der UGT zu einer erniedrigten MPA-Exposition führen (KYUPERS 2009). Verglichen mit Calcineurin-Inhibitoren und mTOR-Hemmern, ist dieser Effekt aber wesentlich schwächer ausgeprägt (TROFE-CLARK et al. 2013). Der immunsuppressive Effekt der Steroide kann durch die gleichzeitige Verabreichung von *Rifampin* ebenfalls vermindert sein. Auch hier muss eine etwaige Dosisanpassung der Glucocorticoide durchgeführt werden (BERDAGUER et al. 2012). *Ethambutol* und *Isoniazid* zeigen kein Interaktionspotential mit Immunsuppressiva (TROFE-CLARK et al. 2013).

*Pharmakokinetische Arzneimittel-Interaktionen mit anderen antibakteriellen Arzneistoffen:*

Chinolone, ß-Lactam-Antibiotika oder auch *Metronidazol* werden ebenfalls regelmäßig zur antibiotischen Therapie nierentransplantierter Patienten verwendet. Klinisch relevante Interaktionen mit Immunsuppressiva sind bei der Verabreichung dieser Arzneistoffe unwahrscheinlich. Infolge der gemeinsamen Gabe von *Amoxicillin-Clavulansäure oder Ciprofloxacin* mit Mycophenolsäure-Derivaten kann es jedoch durch die Antibiotika zu einer Veränderung der mikrobiellen Darmflora und daher zur Störung des enterohepatischen Kreislaufes des Antimetaboliten kommen (KYUPERS 2009 und BERDAGUER et al. 2012).

### 3.7.2 Kardiovaskuläre Komplikationen

Laut KRAMAR (2013) stellen kardiovaskuläre Komplikationen die häufigste Ursache für Todesfälle mit funktionierendem Transplantat dar. Vor allem in der frühen postoperativen Phase scheint das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen erhöht zu sein (PHAM et al. 2010). Das jährliche Risiko für fatale oder nicht-fatale kardiovaskuläre Komplikationen nach Transplantation ist 50mal höher als in der restlichen Bevölkerung (KDIGO 2009). Diabetes mellitus, Hypertonie und Hyperlipidämie sind die stärksten und häufigsten Risikofaktoren, die durch Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie entstehen (Tabelle 15), die aber auch schon zumeist vor der Transplantation bestehen können und dadurch an der Entstehung der chronischen Niereninsuffizienz beteiligt sind (SAHADEVAN und KASISKE 2005).

Neben der Reduktion der immunsuppressiven Therapie ist eine aggressive Pharmakotherapie der Risikofaktoren notwendig, um das Langzeitüberleben der Patienten und deren Transplantate zu verbessern (SAHADEVAN und KASISKE 2005). Dazu sollte die antihypertensive Therapie bereits in der frühen posttransplantativen Phase beginnen (PHAM et al. 2010).

| UAW | Steroide | CyA | FK | mTORi |
|---|---|---|---|---|
| New-Onset Diabetes mellitus (NODAT) | ↑ | ↑ | ↑↑ | ↑ |
| Dyslipidämie | ↑ | ↑ | | ↑↑ |
| Hypertonie | ↑↑ | ↑↑ | ↑ | |
| Proteinurie | | | | ↑↑ |
| verminderte GFR | | ↑ | ↑ | |

*UAW* unerwünschte Arzneimittelwirkung; *AZA* Azathioprin; *CyA* Ciclosporin A; *GFR* glomeruläre Filtrationsrate; *MMF* Mycophenolatmofetil; *mTORi* mammalian target of rapamycin Inhibitoren; *FK* Tacrolimus; ↑ milder bis moderater Effekt; ↑↑ moderater bis schwerer Effekt

**Tabelle 15: Kardiovaskuläre Nebenwirkungen der Immunsuppressiva (KDIGO 2009)**

#### *3.7.2.1 Therapie der Hypertonie und mögliche Wechselwirkungen*

Zur Therapie der Hypertonie können alle Klassen der Antihypertensiva zum Einsatz kommen. Welche Arzneistoffe für die Therapie am geeignetsten sind, muss durch eine Abwägung der Vor- und Nachteile der jeweiligen Vertreter auch bezüglich der vorliegenden Komorbiditäten individuell entschieden werden (Tabelle 16; SAHADEVAN und KASISKE 2005). In der Regel sind Kombinationen notwendig, um den Blutdruck erfolgreich zu kontrollieren (KDIGO 2009). Trotz des erhöhten Risikos für die Entstehung von ischämischen Herzerkrankungen stellen Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker nach der Transplantation eine gute Therapiewahl dar. Unter der Therapie mit Kalziumkanalblockern verringert sich das Risiko eines Transplantatverlusts um ca. 25%. Zudem verbessern sich die GFR und Serum-Kreatinin-Konzentrationen (CROSS et al. 2009).

Während sich ACE-Hemmer vor allem bei Proteinurie als günstig erweisen, muss bei der Therapie auf eine gefährliche Hyperkaliämie durch die gemeinsame Verabreichung von Calcineurin-Hemmern und auch Trimethoprim-Kombinationspräparaten geachtet werden. Auch Beta-Blocker werden erfolgreich zur antihypertensiven Therapie eingesetzt. Eine potentielle Wechselwirkung zwischen *Carvedilol* und *Ciclosporin A* ist aber nicht auszuschließen (MANITPISITKUL et al. 2009).

| Arzneistoff-Gruppe | Vorteile | Nachteile |
|---|---|---|
| **ACE-Hemmer/ARB** | ↓ Proteinurie<br>↓ Erythrocytose<br>bei systolischer Dysfunktion<br>ARB: ↓ Reizhusten und Hyperkaliämie | Reizhusten<br>Hyperkaliämie<br>↑ Kreatinin<br>Anämie |
| **Kalziumkanalblocker** | bessere Durchblutung der Niere durch Verringerung der CNI-induzierten Vasokonstriktion → ↑ GFR | ↑ Ödeme<br>↓ Nierenfunktion<br>**Verapamil/Diltiazem:**<br>**↑ CNI-Konzentration** |
| **ß-Blocker selektiv bzw. unselektiv;**<br>**α-ß-Blocker** | günstig<br>bei systolischer Dysfunktion<br>bei KHK<br>bei Tachycardie<br>Carvedilol: bei benigner PHP | ↑ Lipide<br>↑ Glukoseintoleranz<br>**Carvedilol: ↑ CyA** |
| **Diuretika** | günstig<br>bei Ödemen<br>bei Hyperkaliämie (Ausnahme K-Sparer, Spironolacton)<br>Spironolacton: bei Herzinsuffizienz | ↑ Kreatinin<br>Hypomagnesiämie<br>Hyponatriämie<br>↑ Dyslipidämie<br>↑ Hyperurikämie<br>↑ Glukoseintoleranz<br>K-Sparer: ↑Hyperkaliämie |
| **α-Blocker** | bei benigne PHP | Gefahr der Herzinsuffizienz |
| **Vasodilatatoren** | bei ↓ Nachlast | ↑ Herzfrequenz |

**Tabelle 16: Vor- und Nachteile der Antihypertenisva (KDIGO 2009, SAHADEVAN und KASISKE 2005, PHAM et al. 2010, MEDIQ 2014)**

#### *3.7.2.2 Therapie der Hyperlipidämie und mögliche Wechselwirkungen*

Eine Pharmakotherapie der Dyslipidämie wird bei Patienten mit Triglyceriden ≥500 mg/dl, LDL >100mg/dl und non-LDL >130 mg/dl mit niedrig dosierten Statinen als Mittel der Wahl empfohlen (KDIGO 2009). Aufgrund der Metabolisierung mancher Statine über das CYP3A4-Enzym sollten sie nur in niedrigen Dosen bzw. in nur der halben maximalen Dosis verschrieben werden, um die Gefahr von Myositis und Rhabdomyolyse zu verhindern. Besser geeignet sind *Fluvastatin*, *Pravastatin* und *Pitavastatin*, die nicht bzw. nur in sehr geringem Maße (Pitavastatin) über dieses Cytochrom-P450-Enzym verstoffwechselt werden. Auch *Atorvastatin* wird erfolgreich in Kombination mit *Tacrolimus* zur Therapie eingesetzt (RIELLA et al. 2012). Beim Einsatz von Anionenaustauschern wie *Colestyramin* muss auf Interaktionen geachtet werden, die den enterohepatischen Kreislauf anderer Arzneistoffe, wie z.B. von Mycophenolsäure, beeinflussen (RIELLA et al. 2012).

Auch alle anderen lipidsenkenden Arzneistoffklassen können bei entsprechender Indikationsstellung eingesetzt werden. Wird mit alleiniger Statin-Therapie keine ausreichende Lipidsenkung erreicht, eignet sich z. B. die Kombination mit *Ezetimib*, welches die intestinale Resorption von Cholesterol hemmt (RIELLA et al. 2012). Laut der Inegy® Fachinformation idgF. (BASG/AGES MEDIZINMARKTAUFSICHT – ARZNEISPEZIALITÄTENREGISTER 2014) konnten bei der gemeinsamen Verabreichung mit *Ciclosporin A* erhöhte Plasmakonzentrationen von

*Ezetimib* und dem Calcineurin-Inhibitor beobachtet werden und eine gemeinsame Verabreichung ist daher kontraindiziert. RIELLA et al. (2012) konnten jedoch über Studien berichten, die die Kombination mit niedrig dosiertem *Simvastatin* auch bei NTX-Patienten effektiv und sicher erscheinen lassen (RIELLA et al. 2012).

Fibrate (*Gemfibrozil*, *Fenofibrat, Bezafibrat*) senken effektiv Triglyceride und LDL, werden aber immer wieder mit Myositis und erhöhten Kreatinin-Werten in Verbindung gebracht, insbesondere bei der Kombination mit Statinen. Hinzu kommt, dass sie bei chronisch niereninsuffizienten und immunsupprimierten Patienten zu signifikant verschlechterten Nierenfunktionen geführt haben. Von einer Anwendung bei NTX-Patienten muss auch aufgrund zusätzlich fehlender Effektivität zur Verhinderung von Myokardinfarkten und Schlaganfällen in Kombination mit Statinen im Vergleich zur alleinigen Statin-Therapie abgeraten werden (RIELLA et al. 2012).

#### *3.7.2.3 Therapie von Hyperglykämie und mögliche Wechselwirkungen*

Die Inzidenz für NODAT (*New Onset Diabetes After Transplantation*) ist in den ersten 3 Monaten am höchsten. Vor allem durch die Therapie mit *Tacrolimus* und hohen Dosen Glucocorticoiden besteht die erhöhte Gefahr NODAT zu entwickeln. Daher ist es indiziert, wöchentlich während der ersten 4 Wochen mit hohen Dosen von Immunsuppressiva und auch nach Dosiserhöhungen der Immunsuppressiva aufgrund von Abstoßungsreaktionen die Glukosekonzentrationen zu messen. KDIGO (2009) empfiehlt dazu regelmäßige orale Glukosetoleranztests und das Anstreben eines $HbA1_C$-Wertes zwischen 7 und 7,5%. Bei vorliegender Anämie ist aber Vorsicht geboten bei der Interpretation des $HbA1_C$-Wertes (GHISDAL et al. 2012). Unter Umständen kann bei renaler Anämie die Konzentrationsbestimmung zu falsch hohen Werten führen, während bei chronischer Niereninsuffizienz und einer verkürzten Erythrozyten-Lebensdauer die $HbA1_C$-Werte fälschlicherweise zu niedrig vorliegen können (SCHÄFFLER et al. 2013).

Alle oralen Antidiabetika können zur Behandlung von NODAT verabreicht werden. Bei der Therapie mit Sulfonylharnstoffen müssen Arzneistoffinteraktionen beachtet werden. *Metformin* sollte bei einer GFR <60 ml/min/1,73$m^2$ nicht verwendet werden (KDIGO 2009). *Pioglitazon* zeigt keine Arzneistoff-Interaktionen mit Immunsuppressiva und kann auch bei eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht werden (MEDIQ 2014). Orale *Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren* (DPP-4), wie z.B. *Sitagliptin*, zeigten in kleinen randomisierten Studien gute Ergebnisse bezüglich der Verbesserung der oralen Glukosetoleranztests und der $HbA1_C$-Werte.

Zusätzlich haben sie ein geringes Risiko für Hypoglykämien und Wechselwirkungspotential mit *Tacrolimus* und *Sirolimus*. Ein weiterer Vorteil ist ihre gute Verträglichkeit und der mögliche Einsatz bei eingeschränkter Nierenfunktion (LANE et al. 2011, BOERNER et al. 2014). Die Verabreichung des Hemmers des Natrium/Glukose-Ko-Transporters *Dapagliflozin* wird bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht empfohlen (Forxiga® Fachinformation idgF. lt. ARZNEIMITTEL-KOMPENDIUM DER SCHWEIZ 2014). Zudem fehlen aussagekräftige Studien über Wechselwirkungen, Sicherheit und Wirksamkeit bei nierentransplantierten Patienten.
Zusätzlich wird auch bei Risikopatienten für kardiovaskuläre Erkrankungen eine primäre und sekundäre Thrombozytenaggregationshemmungs-Prophylaxe mit *ASS* (*Acetylsalicylsäure*) empfohlen (KDIGO 2009).

### 3.7.3 Psychische Erkrankungen

Depressionen und Angstzustände treten bei NTX-Patienten häufig auf, nicht zuletzt wegen der neurotoxischen Nebenwirkungen der Calcineurin-Inhibitoren und der euphorisch bzw. dysphorisch wirkenden Glucocorticoide (DiMARTINI et al. 2008).
Depressionen und Angstzustände werden am besten mit *Selektiven-Serotonin-Reuptake-Inhibitoren* (SSRI) und ausschließlich vorübergehend verabreichten kurzwirksamen Benzodiazepinen behandelt (SURMAN et al. 2009). Bei der Wahl des richtigen Wirkstoffes aus der Gruppe der SSRI ist vor allem auf eine potentielle CYP3A4 vermittelte Interaktion mit Immunsuppressiva zu achten. *Fluvoxamin* ist ein starker Enzymhemmer und kann Calcineurin-Inhibitor-Spiegel um das 10fache erhöhen. *Sertralin, Fluoxetin, Paroxetin, Citalopram* und *Escitalopram* zeigen keinen Einfluss auf die Ciclosporin-A-Konzentration im Plasma, obwohl in vitro eine Hemmung des Enzyms nachgewiesen werden konnte. *Venlafaxin*, ein *Selektiver-Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor* (NSRI), weist ebenfalls ein geringes Interaktionspotential auf und kann mit Immunsuppressiva kombiniert werden (MANITPISITKUL et al. 2009).
Zusätzlich führt die antidepressive Therapie zu zahlreichen pharmakodynamischen Interaktionen: Die Verabreichung von trizyklischen Antidepressiva (*Amitriptylin, Imipramin, Nortryptilin* etc.) und/oder atypischen Antipsychotika (*Quetiapin, Risperidon, Olanzapin* und *Ziprasidon*) gemeinsam mit immunsuppressiven Arzneistoffen kann zu einer gefährlichen QT-Intervallverlängerung führen. Zusätzlich wird durch die Verabreichung dieser Antidepressiva und Antipsychotika das Risiko für das metabolische Syndrom erhöht (DiMARTINI et al. 2008).

*Clozapin* kann eine gefährliche Agranulozytose verursachen und daher ist eine Kombination mit Mycophenolsäure-Derivaten potentiell lebensgefährlich (MANITPISITKUL et al. 2009).
*Lithium*, welches zur Therapie der Manie eingesetzt wird, kann die Ursache für terminale Niereninsuffizienz darstellen und eine Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren verstärkt deren nephrotoxische Nebenwirkung. Besser geeignet wäre in diesem Fall die Verwendung von atypischen Antipsychotika (DiMARTINI et al. 2008).
Krampfanfälle können ebenfalls häufiger pNTX auftreten. *Phenytoin*, Barbiturate und *Carbamazepin* können aufgrund einer Induktion des CYP3A4 zu erniedrigten Calcineurin- oder mTOR-Inhibitor-Konzentrationen führen (MANITPISITKUL et al. 2009). Die Dosis der Immunsuppressiva muss daher verdoppelt bzw. verdreifacht werden, um therapeutisch wirksame Plasmaspiegel zu gewährleisten, wobei *Carbamazepin* den schwächsten Effekt aufweist (DANOVITCH 2005). Besser geeignet sind Antiepileptika, die nicht über das CYP3A4 verstoffwechselt werden, wie z.B. *Leveciracetam* (MANITPISITKUL et al. 2009, MEDIQ 2014).

### 3.7.4 Andere Wechselwirkungen

Die oben genannten Arzneistoffe stellen nur einen kleinen Überblick über potentielle Interaktionen mit Immunsuppressiva dar und es kann kein Anspruch auf Vollständigkeit der Arzneistoffe gestellt werden. Laufend werden neue Arzneistoffe auf den Markt gebracht und Daten bezüglich Arzneimittel-Interaktionen fehlen.
Ebenfalls klinisch relevante Interaktionen können sich aufgrund verminderter Resorption der Immunsuppressiva ergeben. Prokinetika, wie *Metoclopramid* und *Domperidon*, können die Resorption von Calcineurin-Inhibitoren erhöhen (MANTIPISITKUL et al. 2009). Durch die gleichzeitige Verabreichung mehrwertiger Kationen, wie Kalzium oder Eisen oder auch von Antazida aus *Natriumbicarbonat* oder *Aluminium* und *Magnesium*, kann die Resorption von Calcineurin- und mTOR-Inhibitoren oder auch von Mycophenolsäure jedoch vermindert werden (KYUPERS 2009). *Sevelamer* interferiert ebenfalls bei der Resorption mit Immunsuppressiva und führt eventuell zu subtherapeutischen Plasmakonzentrationen (KYUPERS 2009). Unter Erhaltungstherapie mit *Tacrolimus* reduzierte *Cinacalcet* signifikant die systemische Verfügbarkeit des Calcineurin-Inhibitors. Der Mechanismus dieser Interaktion ist nicht bekannt, kann aber wahrscheinlich auf eine Wechselwirkung bei der Resorption zurückgeführt werden. Ebenso wurde eine erhöhte Nephrotoxizität bei der Kombination mit *Ciclosporin A* in Verbindung gebracht werden (FALCK et al. 2008).

Protonenpumpenhemmer wie *Pantoprazol* erhöhen den pH-Wert des Magens und vermindern somit die Resorption von *Mycophenolatmofetil* (MICROMEDEX 2014). Die Gabe des Lipasehemmers *Orlistat* unter einer immunsuppressiven Therapie mit *Ciclosporin A* wird nicht empfohlen, da bei der gleichzeitigen Verabreichung stark verminderte Calcineurin-Inhibitor-Konzentrationen beobachtet wurden (MEDIQ 2014, MICROMEDEX 2014). Wird *Azathioprin* zur immunsuppressiven Therapie eingesetzt, ist eine Kombination mit Allopurinol zu vermeiden, da es als Folge der gleichzeitigen Verabreichung zu deutlich erhöhten Azathioprin-Konzentrationen und erhöhter Toxizität kommen würde (DANOVITCH 2005). *Nichtsteroidale Antirheumatika* (NSAR) potenzieren die nephrotoxische Wirkung der Calcineurin-Inhibitoren (DANOVTICH 2005).

# 4 PRÄVALENZ VON ARZNEIMITTEL-ARZNEIMITTEL-INTERAKTIONEN BEI HOSPITALISIERTEN PATIENTEN

## 4.1 LITERATURRECHERCHE

Die Literatursuche in der Datenbank PubMed mit folgenden Schlagwörtern „drug-drug interactions“, „prevalence“, „clinical relevance“, „transplantation“, „immunosuppressive agents“, „renal failure“, „end-stage renal disease“ und „hospitalization“ in unterschiedlichen Kombinationen ergab keine geeigneten Treffer für relevante Publikationen.

Daher wurde die Literaturrecherche dahingehend abgeändert, dass folgende Schlagwörter mit den Operatoren „AND“ und „OR“ unterschiedlich gereiht wurden: „drug-drug interactions“, „prevalence“, „inpatient“, „hospitalization“, „hospital admission“, „discharge“, „immunosuppression“, „renal replacement therapy“, „drug-related problems“, „adverse effects“, „chronic kidney disease“ und „clinical relevance“. Aufgrund der Referenzen der ermittelten Publikationen konnten weitere Studien aufgefunden werden.

Eingeschlossen wurden Publikationen, die zwischen 1995 und 2014 veröffentlicht, in deutscher und englischer Sprache verfasst wurden und im Volltext verfügbar waren. Reviews, Fallstudien und Kommentare wurden ausgeschlossen.

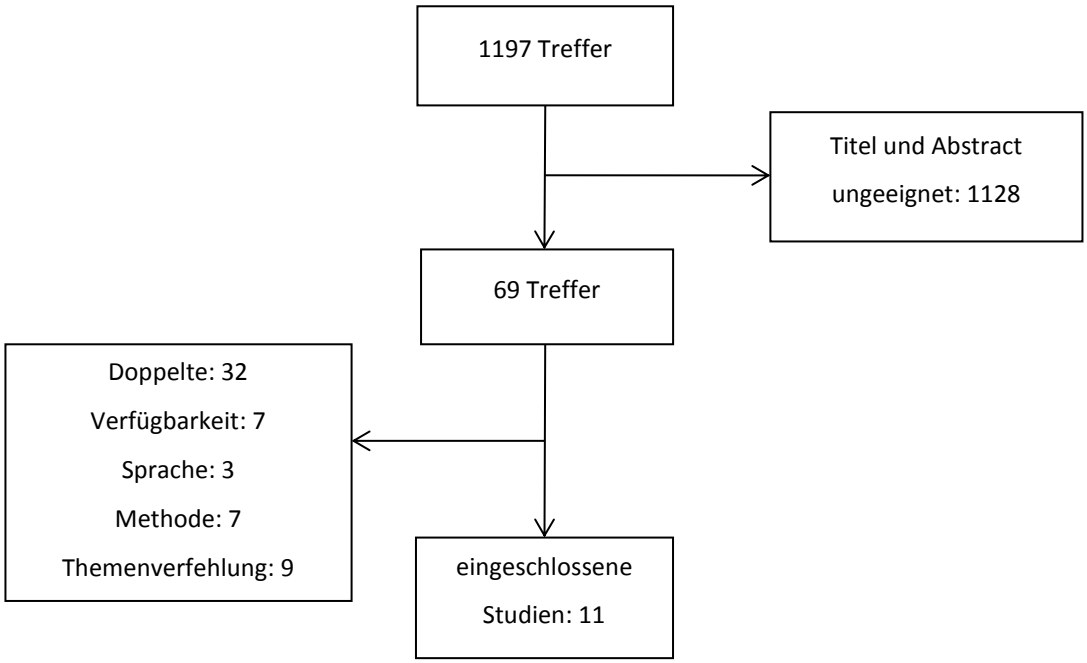



**Abbildung 6: Auswahlverfahren der Literaturrecherche**

| Autor | Art der Studie | Patienten/ Erkrankung | Ort | Dauer (Monate) | Beobachtungs-zeitpunkte | Patienten-Charakteristika | Datenbank | Ergebnisse |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **1. EGGER et al. (2003)** | beobachtende retrospektive Querschnittsstudie | Erwachsene/ alle | 4 interne Stationen in KH Schweiz | 4 | Aufnahme Aufenthalt Follow-up | 500 Patienten; 56,6% ♂<br>$\mu_{Alter}$= 67 J<br>$Md_{Aufenthalt}$= 13 d<br>$\mu_{Diagnosen}$= 6<br>Medikation:<br>Aufnahme:<br>$Md_{AZS/Patient}$= 4,5<br>Entlassung:<br>$Md_{AZS/Patient}$= 6 | DrugReax | ***Prävalenz pAAI***:<br>Aufnahme: 48%<br>Entlassung: 60%<br>***neue pAAI durch MediÄ***:<br>53,8% (Prävalenz 44%)<br>***Mechanismus*:** 73,6% PD<br>23,6% PK<br>***Zeitlicher Eintritt:***<br>89,8% verzögert |
| **2. STRAUBHAAR et al.(2006)** | beobachtende retrospektive Querschnittsstudie | Erwachsene/ Herzinsuffizienz | 5 Stationen in KH Schweiz | 15 | Aufnahme Entlassung | 400 Patienten; 55,5% ♂<br>$Md_{Alter}$= 79 J<br>$Md_{Diagnosen}$= 7<br>$Md_{Komorbiditäten}$= 2<br>$Md_{Aufenthalt}$= 12,5 d<br>Medikation:<br>Aufnahme:<br>$Md_{AZS/Patient}$= 6<br>Entlassung:<br>$Md_{AZS/Patient}$= 8 | DrugReax | ***Prävalenz pAAI***:<br>Aufnahme: 68%<br>Entlassung: 88,8%<br>***neue pAAI durch MediÄ:***<br>63%<br>***Mechanismus:*** 72% PD<br>17,5% PK<br>***zeitlicher Eintritt:***<br>58,5% verzögert<br>33,8% schnell |
| **3. VONBACH et al. (2008)** | beobachtende Querschnittsstudie | Erwachsene/ alle | 3 interne Stationen in KH Schweiz | 6 | Aufnahme Aufenthalt Entlassung | 851 Patienten; 53,3% ♂<br>$\mu_{Alter}$=68,4 J<br>$\mu_{Diagnosen}$: 3<br>$\mu_{Aufenthalt}$= 12 d<br>Medikation:<br>Aufnahme: $\mu_{AZS/Patient}$= 4,1<br>Aufenthalt: $\mu_{AZS/Patient}$= 7,8<br>Entlassung: $\mu_{AZS/Patient}$= 6,2 | Pharmavista (ABDA-Datenbank) | ***Prävalenz pAAI:***<br>Aufnahme: 28%<br>Aufenthalt: 50%<br>Entlassung: 30%<br>***Mechanismus***: >70% PD,<br>>20% PK<br>***neue pAAI durch MediÄ:***<br>47%; |
| **4. REIS und CASSIANI (2011)** | beobachtende retrospektive Querschnittsstudie | Erwachsene/ Intensivpatienten | 1 Intensiv-station in KH, Brasilien | 12 | Aufnahme Aufenthalt Entlassung | 299 Patienten; 50,5% ♀<br>$Md_{Alter}$= 57 J; $Md_{Aufenthalt}$= 8 d<br>Medikation:<br>Aufnahme: $Md_{AZS/Patient}$= 12<br>Aufenthalt: $Md_{AZS/Patient}$= 12<br>Entlassung: $Md_{AZS/Patient}$= 10 | DrugReax | ***Prävalenz pAAI:***<br>Aufnahme: 69%<br>Aufenthalt: 74%<br>Entlassung: 70%<br>***Mechanismus:*** PD>PK<br>***zeitlicher Eintritt:***<br>alle 3 Zeitpunkte: >50% verzögert |

**Tabelle 17: Studien mit Daten zu pAAI**

| Autor | Art der Studie | Patienten/ Erkrankung | Ort | Dauer (Monate) | Beobachtungs-zeitpunkte | Patienten-Charakteristika | Datenbank | Ergebnisse |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **5. GUASTALDI et al. (2011)** | beobachtende Querschnittsstudie | Erwachsene/ BMT-Patienten | BMT Station in KH ,Brasilien | | Prä-Infusionstag | 70 Patienten; 52,9% ♂<br>$Md_{ALter}$= 36,5 J<br>Medikation:<br>$Md_{AZS/Patient}$= 8 | DrugReax | ***Prävalenz pAAI:*** 60%<br>***Mechanismus:*** 52,3% PK<br>***zeitlicher Eintritt:*** 82,8% verspätet |
| **6. RAMA et al. (2012)** | prospektive Beobachtungsstudie | -/CKD- und ESRD-Patienten | Nephrologie in KH, Indien | 6 | Aufenthalt | 205 Patienten; 74,2% ♂<br>$\mu_{Alter}$= 48,6 J; $Md_{Aufenthalt}$= 14 d<br>68% mit CKD-Stadium 5<br>Medikation:<br>$\mu_{AZS/Patient}$= 12 | DrugReax | ***Prävalenz pAAI:*** 76%<br>***Mechanismus:*** 50% PK<br>47% PD<br>***zeitlicher Eintritt:*** 50% verspätet<br>39% früh |
| **7. MARQUITO et al. (2013)** | beobachtende Querschnittsstudie | Erwachsene/CKD-Patienten | Klinik für CKD, Brasilien | 12 | ambulante Patienten | 558 Patienten; 54,7% ♂<br>>60 J: 69,4%<br>Übergewicht/Adipositas: 66,7%<br>CKD Stadium 3: 47,5%<br>Medikation:<br>$\mu_{AZS/Patient}$= 5,6 | Micromedex 2.0 (DrugReax) | ***Prävalenz pAAI:*** 74,9% |
| **8. PASINA et al. (2013)** | retrospektive Querschnittsstudie | Ältere/alle | 70 interne und geriatrische Stationen, Italien | Phase 1: 12<br>Phase 2: 12 | Aufnahme (Phase 1 & 2)<br>Entlassung (Phase 1 & 2)<br>Follow-up (Phase 2) | Patienten**:**<br>Aufnahme: 2712<br>Entlassung: 2314<br>Follow-up: 844; 52,1% ♀<br>$\mu_{Alter}$= 79 J<br>Medikation:<br>Aufnahme: $\mu_{AZS/Patient}$= 5<br>Entlassung: $\mu_{AZS/Patient}$= 6<br>Follow-up: $\mu_{AZS/Patient}$= 6 | italienische Datenbank | ***Prävalenz pAAI:***<br>Aufnahme: 60,5%<br>Entlassung: 69,1%<br>Follow-up: 73,7% |

*KH* Krankenhaus; *BMT* Bone Marrow Transplantation, *HSCT* Hematopoietic Stem Cell Transplantation; *CKD* Chronic Kidney Disease; ♀ weiblich; ♂ männlich; *μ* Mittelwert; *Md* Median; *J* Jahre; *d* Tage; *MediÄ* Medikationsänderung; *PK* pharmakokinetisch; *PD* pharmakodynamisch

**Tabelle 17: Studien mit Daten zu pAAI (Fortsetzung)**

| Autor | Art der Studie | Patienten/ Erkrankung | Ort | Dauer (Monate) | Beobachtungs-zeitpunkte | Patienten-Charakteristika | Datenbank | Ergebnisse |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **9. EGGER et al. (2010)** | retrospektive Studie | Erwachsene/HSCT-Patienten | KH Schweiz | 12 | Aufenthalt | 120 Patienten; 61% ♂<br>$Md_{Alter}$= 47,5 J<br>Medikation:<br>30% (36 Patienten) mit antimykotischer Therapie | DrugReax | ***Prävalenz pAAI:*** 86% (31/36)<br>***Prävalenz klinische Interaktionen:*** 42% |
| **10. FOKTER et al. (2010)** | retrospektive Beobachtungs studie | Erwachsene/alle | alle Stationen eines KH, Slowenien | 12 | Aufnahme Entlassung | 520 Patienten; 323 Patienten mit kompletter Information zur Medikation und pAAI; 56% ♂<br>$Md_{Alter}$= 69 J<br>Medikation:<br>Aufnahme: $Md_{AZS/Patient}$= 4<br>Entlassung: $Md_{AZS/Patient}$= 5 | DrugReax | ***Prävalenz pAAI:***<br>Aufnahme: 51,4% (N= 323)<br>Entlassung: 63% (N= 323)<br>***neue pAAI durch MediÄ***: 52,4%<br>***Prävalenz klinische Interaktionen***: 1,2% (N= 323) |
| **11. BUCSA et al. (2013)** | prospektive Beobachtungs studie | Erwachsene/alle | 1 interne Station in KH, Rumänien | 3 | Aufnahme Aufenthalt | 305 Patienten; 71,1% ♀<br>$\mu_{Alter}$= 60,1 J; $Md_{Diagnosen}$= 5<br>$Md_{Aufenthalt}$= 7 d<br>Medikation:<br>$Md_{AZS/Patient}$= 4<br>$Md_{AZS/Patient}$= 6 | Micromedex | ***Prävalenz pAAI:*** 78%<br>***Prävalenz klinische Interaktionen:*** 3,6% |

*KH* Krankenhaus; ♀ weiblich; ♂ männlich; *μ* Mittelwert; *Md* Median; *J* Jahre; *d* Tage; *MediÄ* Medikationsänderung

**Tabelle 18: Studien mit Daten zu pAAI und klinischen Interaktionen**

### 4.1.1 Prävalenz von Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen

Die Studien unterscheiden sich in vielerlei Hinsicht und eine Aussage bezüglich der allgemeinen Prävalenz von AAI ist schwer zu treffen. Die Beobachtung verschiedener Studienpopulationen, die Verwendung von zum Teil unterschiedlichen Datenbanken bzw. Messmethoden, voneinander abweichende Risikofaktoren sowie divergierende Beobachtungszeitpunkte und -dauern erschweren Ergebnisvergleiche.

Während bei 8 Publikationen ausschließlich potentielle Interaktionen analysiert wurden, lieferten nur 3 Studien (EGGER et al. 2010, FOKTER et al. 2010, BUCSA et al. 2013) zusätzlich Ergebnisse über die Prävalenz von klinisch manifesten Interaktionen zwischen Arzneimitteln. Insgesamt konnte durch die ausgewählten Studien eine Prävalenz von 28% bis 89% von pAAI bei hospitalisierten Patienten festgestellt werden. Daraus ergaben sich 0,59 (VONBACH et al. 2008) bis zu maximal 3,4 pAAI pro Patienten (MARQUITO et al. 2013), unabhängig vom Beobachtungszeitpunkt und Messmethoden.

VONBACH et al. (2008) sowie REIS und CASSIANI (2011) konnten vor allem während des Aufenthalts eine signifikante Steigerung der Anzahl an pAAI pro Patienten feststellen. Eine Studie (MARQUITO et al. 2013) untersuchte chronisch niereninsuffiziente (*chronic kidney disease* – CKD) Patienten, deren Daten aus ambulanten Krankenhausbesuchen stammten.

FOKTER et al. (2010) untersuchten retrospektiv wie häufig Wechselwirkungen zu stationären Aufenthalten geführt haben und ermittelten eine Prävalenz von 1,2% in der Studienpopulation. Bei BUCSA et al. (2013) – neben RAMA et al. (2012) die zweite prospektiv durchgeführte Studie – haben 3,6% der untersuchten Patienten eine Nebenwirkung durch die Kombination von Arzneimitteln erlitten. Eine weitere Studie von EGGER et al. (2010) ermittelte bei 42% der 36 beobachteten HSCT-Patienten mit pAAI einen kausalen Zusammenhang zwischen den klinisch manifesten Nebenwirkungen und den eruierten Interaktionen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass durch die Hospitalisation am Entlassungstag die Prävalenz an pAAI stets gestiegen ist (Tabelle 17 und Tabelle 18).

### 4.1.2 Risikofaktoren

Werden Patienten bei der Entlassung mindestens 2 schwerwiegenden pAAI ausgesetzt, so erhöht sich die Wahrscheinlichkeit der Mortalität nach 3 Monaten signifikant (PASINA et al. 2013). Während REIS und CASSIANI (2011) bei Patienten mit pAAI eine verlängerte stationäre Aufenthaltsdauer und BUCSA et al. (2013) einen Zusammenhang der Aufenthaltsdauer mit dem erhöhten Risiko für unerwünschte Wirkungen durch Interaktionen feststellen konnten, zeigte sich bei PASINA et al. (2013) bei Patienten mit pAAI keine verlängerte Dauer der Hospitalisation.

Die aus den eingeschlossenen Studien herausgearbeiteten Einflussfaktoren auf pAAI werden in Tabelle 19 dargestellt:

| **Risikofaktoren** | **Studien** |
|---|---|
| männliches Geschlecht | 2 |
| hohes Alter | 1 |
| **verlängerte Aufenthaltsdauer** | 4, 11 |
| **erhöhte Anzahl AZS** | 1, 2, 4, 10 |
| AZS mit enger therapeutischer Breite | 4 |
| CYP Induktoren | 4 |
| CYP Inhibitoren | 4 |
| Abhängigkeit vom P-gp | 4 |
| QT-verlängernde AZS | 4 |
| **ATC C (Kardiovaskuläres System)** | 4, 11 |
| ATC J (Antiinfektiva für systemische Gabe) | 4 |
| ATC L (Antineoplastische und immunmodulierende Substanzen) | 4 |
| ATC N (Nervensystem) | 4 |
| Nierenversagen | 7, 10 |
| Adipositas | 7 |
| Hypertonie | 7 |
| Diabetes mellitus | 7 |

*1* EGGER et al. (2003); *2* STRAUBHAAR et al. (2006); *4* REIS und CASSIANI (2011); 7 MARQUITO et al. (2013); *10* FOKTER et al. (2010); *11* BUCSA et al. (2013)

*AZS* Arzneistoffe; *CYP* Cytochrom-P450 Enzym; *P-gp* Glycoprotein-P; *ATC* Anatomisch Therapeutischer Code

**Tabelle 19: Einflussfaktoren auf die Prävalenz von pAAI bzw. von unerwünschten Wirkungen durch AAI**

### 4.1.3 Datenbanken und Messmethoden

Alle eingeschlossenen Studien benutzten zur Ermittlung der pAAI ausschließlich spezielle Interaktions-Datenbanken. Weiters ist zu erwähnen, dass jeweils nur eine Datenbank für das Screening der Interaktionen herangezogen wurde. Summa summarum haben 9 Studien eine amerikanische Datenbank – *DrugReax®* bzw. *Micromedex®*, die einander gleichzusetzen sind – zur Eruierung der pAAI verwendet. Nur VONBACH et al. (2008) und PASINA et al. (2013) verwendeten europäische Datenbanken.

EGGER et al. (2010) ermittelten nur pAAI, die laut *DrugReax®* zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen können und medizinische Interventionen benötigen, um bleibende Schäden zu minimieren oder zu verhindern (*major* MA). VONBACH et al. (2008) eruierten neben kontraindizierten (*major* MA) zusätzlich noch pAAI, die von der europäischen Datenbank *Pharmavista®* als moderat eingestuft werden, also Arzneistoffkombinationen, die nur unter strengem Monitoring gemeinsam verabreicht werden können. Bei STRAUBHAAR et al. (2006), REIS und CASSIANI (2011), MARQUITO et al. (2013) und BUCSA et al. (2013) wurde durch die amerikanischen Datenbanken auch eine CI (*contraindicated*) Relevanzklasse eruiert und in die Auswertung miteinbezogen, während bei den restlichen eingeschlossenen Studien trotz gleicher Datenbank nur eine Relevanzeinteilung in MA, MO (*moderate*) und MI (*minor*) gegeben war. Die eben erwähnten Studien und jene von PASINA et al. (2013) erforschten alle möglichen Schweregrade der pAAI.

### 4.1.4 Klinische Relevanz

Eine genaue Aussage über die klinische Relevanz von Arzneimittel-Wechselwirkungen kann wegen der bereits vorher genannten Tatsachen ebenfalls nicht getroffen werden.
Erwähntermaßen beschäftigte sich der Großteil der eingeschlossenen Studien mit potentiellen Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen und Angaben über klinisch manifeste Interaktionen sind demnach nicht möglich.

Für potentiell schwerwiegende AAI finden sich Prävalenzangaben von 8,8% (EGGER et al. 2003) bis hin zu 86% (EGGER et al. 2010), wobei die meisten Studien auf Prävalenzen von 13% bis 26% potentiell lebensgefährlicher Interaktionen schließen lassen. MARQUITO et al. (2013) ermittelten bei 0,4% der Patienten mindestens eine kontraindizierte Arzneimittel-Interaktion und mit 77% eine sehr hohe Prävalenz möglicher moderater Interaktionen, die eine

Überwachung der Patienten voraussetzen, um unerwünschte Wirkungen durch die gleichzeitige Verabreichung von Arzneistoffen zu vermeiden.
Wie bereits erwähnt wurde, ermittelten EGGER et al. (2010) ausschließlich schwerwiegende pAAI bei Patienten mit antimykotischer Therapie bei Patienten mit *hämatopoietischer Stammzellentransplantation* (HSCT). Aufgrund des sehr hohen Interaktionspotentials von Immunsuppressiva mit Azol-Antimykotika durch die Hemmung des CYP-Enzyms und durch die additive nephrotoxische Wirkung von *Amphotericin B* ergab sich eine sehr hohe Prävalenz von 64% bis 84%, je nach kombiniertem Antimykotikum.

Häufig spielten ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, K-sparende Diuretika, K-Supplemente, Betablocker, *ASS* bzw. NSAID in niedrigen wie in hohen Dosen, Heparinoide und Vitamin-K-Antagonisten eine Rolle bei der Entstehung von potentiellen Interaktionen. Demnach ist es nicht verwunderlich, dass die möglichen Nebenwirkungen am häufigsten zu einem erhöhten Risiko für Blutungen, Hyperkaliämie und Hyper- bzw. Hypotonie führen.
Betrachtet man den Mechanismus der pAAI, so wurden über 70% der Wechselwirkungen durch pharmakodynamische Interaktionen verursacht (VONBACH et al. 2008, EGGER et al. 2003, STRAUBHAAR et al. 2006). Bei 2 Studien (GUASTALDI et al. 2011, REIS und CASSIANI et al. 2013) überwogen Interaktionen, die sich in ihrer Pharmakokinetik gegenseitig beeinflussten, meist durch die Veränderung des Arzneistoffmetabolismus. Hinzu kommt, dass die potentiellen Wechselwirkungen nicht unmittelbar nach der Verabreichung auftraten.

Die häufige potentielle Hyperkaliämie durch die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem K-sparenden Diuretikum oder einem Kalium-Supplement führte weder bei EGGER et al. (2003) noch bei STRAUBHAAR et al. (2006) zur Erhöhung der Serum-Kalium-Konzentrationen über den kritischen Wert von >5,4 mmol/L. Ebenso konnten STRAUBHAAR et al. (2006) nur bei 1/13 Patienten eine Bradykardie eventuell auf die Kombination eines Betablockers mit *Amiodaron* zurückführen. Eine andere Studie (BUCSA et al. 2013) stellte ebenfalls eine wahrscheinliche Kausalität zwischen der genannten Kombination und einer aufgetretenen Bradykardie her, die eine Verlängerung des stationären Aufenthalts verursachte (Tabelle 20). Gleiche Ergebnisse lieferten die Auswertung der INR-Werte (*International Normalized Ratio*) durch STRAUBHAAR et al. (2006). Alle 21 Patienten, die mit niedermolekularem Heparin und *Phenprocoumon* therapiert wurden, hatten INR-Werte von maximal 3.

| Referenz | Therapie | WM | NW | Outcome | Patienten |
|---|---|---|---|---|---|
| **EGGER et al. (2010)** | Voriconazol – CyA | Hemmung des CyA-Metabolismus | ↑ CyA-Spiegel, ↓ CrCl | - | 4 |
| | Amphotericin B – CyA | additive Nephrotoxizität | ↓ CrCl | - | 1 |
| **FOKTER et al. (2010)** | Betablocker – Digoxin | additive Effekte | Bradykardie | H | 2 |
| | ASS – NSAID | additiver Effekt | GI Blutungen | H | 1 |
| | ACE-Hemmer – Spironolacton | additiver Effekt | Hyperkaliämie | H | 1 |
| **BUCSA et al. (2013)** | Amiodaron – Sotalol | QT-Verlängerung | verlängertes QT-Intervall | H | 1 |
| | Acenocoumarol – Fenofibrat/Simvastatin | gegenseitige Beeinflussung des CYP-Enzyms | spontane Hämatome | H | 1 |
| | Amiodaron – Betablocker | additive Effekte, Hemmung des CYP2C9 durch Amiodaron | Bradykardie | A | 1 |
| | Perindopril – Ketoprofen | Eingriff in die glomeruläre Autoregulation | akutes Nieren-versagen | H | 1 |

*CyA* Ciclosporin A; *ASS* Acetylsalicylsäure; *NSAID* Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; *CrCl* Kreatinin-Clearance; *GI* gastrointestinal; *H* Hospitalisation; *A* verlängerter Aufenthalt

**Tabelle 20: Kausale Nebenwirkungen durch AAI und deren Outcome**

## 4.2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der Studien lassen auf eine sehr hohe Prävalenz von potentiellen Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen schließen. Ein wichtiger Punkt ist, dass nur 3 der eingeschlossenen Publikationen die Häufigkeit von klinisch relevanten Interaktionen ermittelte. Bei BECKER et al. (2007) waren Wechselwirkungen für 0,56 – bzw. bei älteren Patienten für 4,8% – der stationären Aufnahmen und für 0,12% der Re-Hospitalisationen verantwortlich (BECKER et al. 2007). Diese Ergebnisse decken sich mit jenen von FOKTER et al. (2010) und BUCSA et al. (2013), die ebenfalls über 60 jährige Patienten beobachteten. Da nicht jede pAAI zu einer klinisch manifesten Nebenwirkung oder veränderten Wirkstärke führt, ist es wichtig in Zukunft mehrere Studien bezüglich der Prävalenz tatsächlich klinisch relevanter Interaktionen durchzuführen.

Bei den eingeschlossenen Publikationen lagen sehr unterschiedliche Patientengruppen vor und es kann daher keine allgemeine Aussage bezüglich der generellen Häufigkeit von pAAI getroffen werden. Gemeinsamkeit der meisten Studien war, dass sie vor allem ältere Patienten (> 60 Jahre) miteinschlossen, da diese sind einer erhöhten Gefahr an pAAI ausgesetzt sind (ESPINOSA-BOSCH et al. 2012). Besonders Ältere leiden an mehreren Komorbiditäten und erhalten infolgedessen eine Polypharmakotherapie, eine der größten Risikofaktoren für die Entstehung klinisch relevanter Wechselwirkungen. Chronische Erkrankungen, wie

kardiovaskuläre Erkrankungen und Herzinsuffizienz, aber auch CKD oder die lebenslange Behandlung mit Immunsuppressiva zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen, setzen ebenfalls häufig Polymedikation voraus und führen zu erhöhten Prävalenzen von potentiellen Interaktionen.
Trotz der hohen Studienanzahl zum Thema Prävalenz von Arzneimittel-Interaktionen bei älteren Patienten, Intensivpatienten oder Patienten, die auf internen Stationen behandelt wurden, gibt es nur wenige Arbeiten über andere Risikopatienten. Weitere Studien sollten durchgeführt werden, um klinisch relevante Interaktionen für andere Risikopatienten zu eruieren.

Je nach untersuchter Studienpopulation konnten unterschiedliche Risikofaktoren mit potentiellen Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln in Zusammenhang gebracht werden. Am eindeutigsten lässt sich eine Kausalität mit der Anzahl an verabreichten Arzneistoffen herstellen. In nahezu allen Studien erhielten Patienten mit pAAI signifikant mehr Arzneistoffe verabreicht als jene ohne Wechselwirkungen.
Die Ergebnisse von VONBACH et al. (2008) sowie von REIS und CASSIANI (2013) lassen für den Beobachtungszeitpunkt während des Aufenthalts eine Tendenz für signifikant erhöhtes Interaktionspotential erkennen. Hier werden vor allem antiinfektive Arzneimittel zur Behandlung von nosokomialen Infektionen und Arzneimittel für das Nervensystem oder Medikamente zur Schmerztherapie, meist als Bedarfsmedikation verabreicht. Diese Arzneistoffgruppen haben aufgrund ihres pharmakinetischen und -dynamischen Profils ein hohes Potential für die Entstehung von klinisch relevanten Wechselwirkungen. Hinzu kommt noch, dass vor allem während der stationären Behandlung häufig Änderungen, wie das Hinzufügen oder Stoppen einer Arzneistoffverschreibung, in der Medikation vorgenommen werden, was die Entstehung von unerwünschten Interaktionen wahrscheinlicher macht.
Auch hier muss man wieder festhalten, dass keine allgemeinen Aussagen über definitive Risikofaktoren getroffen werden können. Je nach beobachteter Studienpopulation, wurden zum Teil unterschiedliche Schwerpunkte zur Ermittlung der Risikofaktoren herangezogen. Es sind weitere Studien nötig, um vor allem bei anderen, noch nicht so gut untersuchten Risikopatienten, Einflussparameter zu bestimmen und damit die Entstehung von pAAI vermeiden zu können.

Bis auf zwei verwendete der Großteil der eingeschlossenen Studien die gleiche amerikanische Datenbank (*DrugReax*® bzw. *Micromedex*®) zur Eruierung der pAAI, die Ergebnisse können

trotzdem nicht direkt verglichen werden. Zum einen wurden die Studien in einem Zeitraum von 10 Jahren durchgeführt und die Beurteilung der Relevanz sowie der Inzidenz durch die Datenbank könnten sich verändert haben. Zum anderen verwendeten die Autoren unterschiedliche Beobachtungszeitpunkte und Messmethoden. Erwähnenswert ist, dass in Europa zum Teil andere Arzneimittel zugelassen sind, welche in der amerikanischen Datenbank nicht beachtet werden können. Dies kann zu einer Unterschätzung von pAAI führen. Für eine aufschlussreichere Beurteilung der Prävalenz von pAAI in europäischen Krankenhäusern sind daher mehrere Studien nötig, die auch andere Quellen zur Eruierung von Wechselwirkungen heranziehen.

Die hohe Sensitivität von Interaktions-Datenbanken kann die Prävalenz von Arzneimittel-Interaktionen überschätzen lassen. Überdies stellen die Ergebnisse des Screenings immer sehr allgemeine Ergebnisse dar: Die Programme unterscheiden nicht zwischen erwünschten und unerwünschten Wechselwirkungen, sie sind nicht in der Lage, Risikofaktoren, wie Nieren- und Leberfunktionswerte sowie andere Laborparameter, in die Evaluierung der pAAI miteinzubeziehen. Würden zusätzliche Faktoren, wie die Indikationsstellung und die Dosierung der Arzneistoffe oder auch die Art und zeitliche Komponente der Verabreichung beachtet werden, könnte die Anzahl an Interaktionsalarmen erheblich gesenkt und ausschließlich potentiell klinisch relevante Ergebnisse von den Datenbanken ermittelt werden. Die Tatsache, dass durch den Interaktionscheck immer nur zwei Arzneistoffe miteinander verglichen werden können, resultiert ebenfalls in einer hohen Anzahl an pAAI. De facto ist aber die Gesamtheit der verabreichten Arzneistoffe für die klinische Manifestation von potentiellen Wechselwirkungen verantwortlich. So kann z.B. die häufig beobachtete Hyperkaliämie durch ACE-Hemmer und kaliumsparende Diuretika durch die zusätzliche Verabreichung von kaliuretischen Diuretika verhindert werden (EGGER et al. 2003). Könnten Interaktions-Datenbanken diese Faktoren berücksichtigen, würde einem *Alert-Fatigue* und somit der Ignoranz von gefährlichen Interaktionen maßgeblich entgegengewirkt werden. In der klinischen Praxis ist es daher unumgänglich, eine individuelle Beurteilung der tatsächlichen Relevanz von pAAI unter Einbeziehung von Risikofaktoren durch ein qualifiziertes Fachpersonal durchzuführen.

Die Prävalenz an potentiell gefährlichen und moderaten Interaktionen ist zwar hoch, Arzneimittel-Intoxikationen und der Verlust der Wirkung können aber meist durch adäquates Drug Monitoring und die Beobachtung von Laborparametern vermieden werden. EGGER et al. (2010) und STRAUBHAAR et al. (2006) schließen darauf, dass verschreibende Ärzte sich über die potentiellen Interaktionen bewusst waren und zum Teil ihre Kombinationen zur

Wirkungsverstärkung erwünscht waren. Betrachtet man die häufig ermittelte gefährliche Interaktion zwischen ACE-Hemmern und kaliumsparenden Diuretika bzw. mit Kalium-Supplementen, konnte nur einmal eine klinisch manifeste Hyperkaliämie diagnostiziert werden (FOKTER et al. 2010). Daraus lässt sich schließen, dass Patienten während des Aufenthalts gut überwacht werden und dadurch schwere Nebenwirkungen vermieden werden. Dennoch sollte diese Kombination sowie andere Therapieregime, die eine strenge Überwachung des Patienten voraussetzen, vor allem bei der Entlassung aus dem Krankenhaus vorsichtig verabreicht werden. Die Laborparameter der Patienten können nicht mehr jeden Tag beobachtet werden und das Risiko für schwere Komplikationen steigt. Vor allem wenn es sich eben um Arzneistoff-Kombinationen handelt, deren Interaktionspotential erst nach einer gewissen Zeit in Erscheinung tritt, kann es daher erst zuhause zu ernsthaften Komplikationen kommen.

Während des Aufenthalts werden zur Dauertherapie häufig Medikamente wie Antibiotika nur vorübergehend verabreicht. Dies führt zu einer Entstehung von zahlreichen Risikomomenten für potentielle Interaktionen. Da Datenbanken stets nur Alarme beim Start einer Medikation eruieren, besteht die Gefahr, bei der Beendigung des Therapieregimes das veränderte Interaktionspotential, das zum Teil lange anhalten kann, zu übersehen.

Die meisten Studien wurden retrospektiv durchgeführt und ihr Beobachtungszeitraum endete meist mit der Entlassung aus dem Krankenhaus. Mehrere prospektive Studien, die genauere Zusammenhänge der klinischen Daten mit potentiellen Wechselwirkungen herstellen können, und Follow-up-Studien wären sinnvoll, um bessere Aussagen über die klinische Relevanz treffen zu können.

# 5 ZIEL DER ARBEIT

Die Ziele der Arbeit waren die Medikation und die Prävalenz potentieller Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen der Patienten nach Nierentransplantation bei postoperativer Aufnahme auf eine nephrologische Station und bei der Entlassung qualitativ und quantitativ zu erfassen. Durch eine anschließende Risikobeurteilung sollte eine Liste mit den klinisch relevantesten potentiellen Interaktionen erstellt werden, um durch adäquates Management der potentiellen Wechselwirkungen zukünftige unerwünschte Probleme durch die Polymedikation vermeiden zu können.

# 6 METHODIK

## 6.1 STUDIENORT UND DATENSAMMLUNG

Diese Arbeit entstand im Zuge der retrospektiven Beobachtungsstudie „Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen bei hospitalisierten Patienten nach Nierentransplantation“, die im *Allgemeinen Krankenhaus der Stadt Wien - Medizinischer Universitätscampus* (AKH Wien) durchgeführt wurde. Die Datensammlung erfolgte von August bis Oktober 2013 in der Anstaltsapotheke des AKH Wien.

In die Studie aufgenommen wurden Patienten, die im Zeitraum von 1. Juli 2011 bis zum 31. Dezember 2012 im AKH Wien nierentransplantiert und postoperativ zur weiteren Betreuung in der Universitätsklinik für Innere Medizin III auf die Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse (Station 20H) verlegt wurden.

Die zur Datensammlung notwendigen Unterlagen, wie Fieberkurven und ärztliche Transferierungsbriefe, wurden aus dem digitalen Archiv des AKH Wien entnommen.

Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter von mindestens 18 Jahren, ein Krankenhausaufenthalt von mehr als drei Tagen und die Einnahme von mindestens zwei Wirkstoffen pro Patienten. Ausgeschlossen wurden Patienten, von denen keine vollständigen Unterlagen im Archiv verfügbar waren und die direkt von der chirurgischen Station zur häuslichen Pflege bzw. zur Nachbetreuung auf eine andere interne Station oder in andere Krankenhäuser entlassen wurden.

### 6.1.1 Demografische und klinische Patientendaten

Erhoben wurden die demografischen Daten wie Geschlecht und Alter sowie BMI (B*ody Mass Index*) an den jeweiligen Erhebungszeitpunkten *Aufnahme* und *Entlassung*. Die BMI-Klassifikation erfolgte nach den Richtlinien der Global Database on Body Mass Index (WHO 2013).

Die klinischen Daten beinhalten die Angaben zur Grunderkrankung, welche aus den Arztberichten entnommen und gemäß dem ERA-EDTA REGISTRY (2012) klassifiziert wurden. Zusätzlich wurden auch ausgewählte Komorbiditäten erfasst. Das Vorkommen einer Komorbidität wurde entweder als Diagnose aus dem Arztbrief entnommen oder es fand sich eine entsprechende Medikation in den Fieberkurven. Weiters wurden die Anzahl der bereits durchgeführten Transplantationen und die Art und Dauer der Nierenersatztherapie vor der Intervention ermittelt. Durch die Erhebung der Kreatinin-Konzentrationen am Aufnahme- und Entlassungstag konnten die jeweiligen Nierenfunktionsparameter anhand der vereinfachten MDRD-Formel nach LEVEY et al. (2000, 2007) berechnet werden.

Der Aufenthalt wurde durch die Erfassung der Tage seit der NTX bis zur Transferierung auf die Station 20H, durch die dortige Aufenthaltsdauer und durch die Medikationsänderungen beschrieben.

Die Medikationsänderungen können in Dosisreduktionen, Dosiserhöhungen, Start eines neuen Medikaments bzw. Beendigung einer medikamentösen Therapie eingeteilt werden. Wurde die Therapie für mindestens 3 Tage pausiert, wurde dies als Beendigung bzw. bei erneuter Verabreichung als Wiederaufnahme, d.h. als Start, erfasst.

Arzneistoffe, die am Aufnahmetag pausiert wurden, wurden nicht erfasst bzw. nach mindestens 3-tägiger Pause als beendet definiert oder bei der Wiederaufnahme als Start gewertet.

### 6.1.2 Daten zur Medikation und potentiellen Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen

#### *6.1.2.1 Medikation*

Die Erfassung der Medikation erfolgte an zwei Beobachtungszeitpunkten: Es wurden die verabreichten Arzneistoffe sowohl am Tag der Aufnahme als auch am Entlassungstag quantitativ ermittelt. Dabei wurden orale und parenterale Arzneimittel unterschieden. Doppelt verabreichte Wirkstoffe (z.B. infolge einer gleichzeitigen oralen oder parenteralen Gabe) wurden nur einmal erfasst. Die Medikation, die zur *Einnahme nach Selbstbestimmungsrecht* (SBR) zum Einsatz kam, beinhaltet alle Arzneistoffe, die nur bei Bedarf, d.h. z.B. bei Schmerzen oder Schlafstörungen während des gesamten Aufenthalts oral oder parenteral zum Einsatz kamen. Diese Wirkstoffe sowie die Dosis und das Einnahmeschema wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Die verordneten Arzneispezialitäten wurden zur statistischen Erfassung zusätzlich durch die *Anatomische Therapeutische Chemische* (ATC) Klassifikation (WHOCC 2012) erfasst. Darin werden die Arzneistoffe nach ihrer Wirkung an Organen oder Systemen (anatomischen Hauptgruppen) bzw. nach ihrer therapeutischen und pharmakologischen Wirkung (Subgruppen) wie auch anhand ihrer chemischen Struktur (Substanz) klassifiziert. Daraus lassen sich die Arzneistoffe in 5 Gruppen einteilen, wobei die chemische Substanz immer am Ende jedes Codes (Stufe 5) steht.

Im Falle von Kombinationspräparaten wurden, je nach Anzahl der enthaltenen Wirkstoffe, die ATC-Codes doppelt bzw. dreifach erfasst. Diese Tatsache wurde aber bei der Auswertung der Häufigkeiten der Verabreichungen berücksichtigt.

#### *6.1.2.2 Interaktionsdatenbanken und potentielle Wechselwirkungen*

Anhand der erfassten Arzneistoffe konnten durch die unten angeführte Wahrscheinlichkeitsrechnung die möglichen Wechselwirkungen berechnet werden:

$$mAAI - Paare = \frac{N.(N-1)}{2}$$

Mithilfe von drei unterschiedlichen Interaktionsdatenbanken wurden die potentiellen Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen ermittelt. In dieser Studie werden drei

Datenbanken zur Erhebung der pAAI als am geeignetsten betrachtet und deshalb genauer beschrieben:

**1.** *Micromedex®2.0 (DRUG-REAX® SYSTEM)* ist eine amerikanische Online-Datenbank. Die ermittelten pAAI der einzelnen Arzneistoffe werden in 5 unterschiedliche Relevanzstufen (*Contraindicated, Major, Moderate, Minor* und *Unknown*) eingeteilt und danach gereiht. Zusätzlich liefert die Datenbank Informationen bezüglich der Dokumentation der Wechselwirkungen durch die Verwendung einer 4-Stufen-Klassifikation (*Excellent, Good, Fair, Unknown*). Außerdem stellt die Datenbank eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Interaktionsinformationen bereit. Durch Klicken auf die jeweilige Arzneimittelkombination werden noch weitere Informationen, wie z.B. die Eintrittsgeschwindigkeit oder der Wirkmechanismus der potentiellen Interaktion sowie die vorhandenen Referenzen, erhalten.
Für die Erhebung der pAAI in dieser Studie wurden nur die ersten 4 Relevanzstufen herangezogen.

**2.** *MEDIS®* (Medikamenten-Informations-System) ist ein österreichisches Datenbankprogramm mit der Möglichkeit zum Interaktionscheck, das im AKH als Informationssystem zur Verfügung steht. Die zugrundeliegenden Daten basieren auf den Informationen von *Arzneimittel-Interaktionen Mikropharm*, das durch eine Kollaboration der *Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände* (ABDA), *Österreichische Apothekerkammer* (ÖAK) und *Schweizer Apothekerverein* (SAV) entstanden ist. Diese Datenbank teilt zum Zeitpunkt der Datenerfassung die Schweregrade in 4 Klassen (*Schwer, Mittel, Leicht* und *Unbekannt*). Die potentiellen Interaktionen werden durch interagierende Substanzgruppen (z.B.: Glucocorticoide-*Tacrolimus, Ciclosporin*) beschrieben. Im Text finden sich Angaben, um welche Kategorie der WW (pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch) es sich handelt, welcher Effekt auftritt und welche Maßnahmen getroffen werden sollten. Es wurden wieder ausschließlich die Relevanzstufen zur Erhebung der pAAI herangezogen.

**3.** *MediQ®* ist eine Online-Datenbank aus der Schweiz. Sie gliedert die Interaktionen für jeden Arzneistoff spezifisch in 4 Relevanz-Kategorien (3, 2, 1 und 0). Für jede Interaktion liefert die Datenbank eine dazugehörige Zusammenfassung, umfangreiche Tabellen bezüglich der pharmakokinetischen und/oder pharmakodynamischen Wechselwirkungs-Kategorie (WW) und Links zu den verwendeten Fachpublikationen und Fachinformationen verschiedener Länder. Nur die ersten 3 Relevanzstufen wurden quantitativ erhoben.

Tabelle 21 erläutert die einzelnen Definitionen der Schweregrade und stellt die Datenbanken gegenüber:

| Datenbank | Relevanz | Definition |
|---|---|---|
| *Micromedex®2.0* | **CI** | gleichzeitige Anwendung der Arzneimittel ist kontraindiziert |
| | **Major** | Potentiell lebensbedrohliche WW und/oder medizinisches Eingreifen erforderlich, um schwere NW einzuschränken oder zu vermeiden |
| | **Moderate** | Potentielle Verschlechterung des Zustands des Patienten und/oder eine Änderung der Therapie erforderlich |
| | **Minor** | WW mit beschränktem klinischen Effekt, z.B. Zunahme der Frequenz oder des Schweregrads der NW; in der Regel ist jedoch keine grundlegende Änderung der Therapie erforderlich |
| | Unknown | unbekannt |
| *MEDIS®* | **Schwer** | Potentiell lebensbedrohliche WW mit Intoxikationen oder bleibender Schädigung des Patienten – Maßnahmen unbedingt erforderlich, um NW zu verhindern |
| | **Mittel** | Häufig potentielle therapeutische Schwierigkeiten – strenge Überwachung und ev. Maßnahmen erforderlich |
| | **Leicht** | Interaktion ist zu beachten, aber eher Risikopatienten sind betroffen |
| | Unbekannt | pWW ohne erwiesene klinische Relevanz |
| *MediQ®* | **3** | Hoch relevante pAAI mit absoluter oder relativer Kontraindikation |
| | **2** | Klinisch relevante pAAI – strenge Überwachung notwendig |
| | **1** | Geringes Interaktionspotential aber eher nur bei Risikopatienten relevant |
| | 0 | Keine Hinweise auf Interaktion gefunden |

*CI* Contraindicated; in die Analyse miteinbezogene Schweregrade wurden hervorgehoben

**Tabelle 21: Definitionen der Schweregrade der pAAI der einzelnen Datenbanken**

Allgemein ist anzumerken, dass bei Nierentransplantierten, welche eine Risikogruppe darstellen, auch eine Kombination von Arzneistoffen mit „leichtem“ Interaktionspotential klinisch relevant werden kann. Deshalb wurden pAAI dieser Klasse zur Erhebung der Prävalenz und klinischen Relevanz miteinbezogen.

In jeder Datenbank wurde die gesamte Medikation pro Patienten zu jedem der beiden Beobachtungszeitpunkte in die dafür vorgesehene Interaktionscheckmaske eingegeben. Somit konnte das gesamte Interaktionspotential für jeden einzelnen Patienten und für jede Datenbank quantitativ und qualitativ erhoben werden.

Die ermittelten pAAI wurden wieder anhand ihres ATC-Codes erfasst und es wurde eine Liste erstellt. Weiters wurde für jede potentielle Wechselwirkung ermittelt, welche Datenbank die pAAI ermittelte und wie sie bezüglich ihres Schweregrads beurteilt wurde. So konnte dargestellt werden, welche pAAI von mehreren Datenbanken bzw. welche nur von einer einzelnen Datenbank erfasst wurden und wie viele potentielle Wechselwirkungen insgesamt pro Transplantiertem auftraten. Zusätzlich wurde die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen pAAI erfasst.

## 6.2 AUSWERTUNG DER STUDIENERGEBNISSE

### 6.2.1 Ranking

Da sich bei der Datensammlung herausstellte, dass die 3 Datenbanken sehr unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der ermittelten potentiellen AAI lieferten – sei es die Beurteilung des Schweregrads oder das Vorhandensein einer pAAI – war es nicht möglich, nur die Prävalenz zur Beurteilung der Relevanz heranzuziehen. Deshalb wurde ein Ranking der pAAI durchgeführt. Damit sollte verhindert werden, dass z.B. sehr häufige pAAI, die zum Teil nur von einer Datenbank erfasst wurden oder auch kontraindizierte Arzneimittel-Kombinationen, die meist nur bei einem Patienten auftraten, bei der Beurteilung ihrer Relevanz vernachlässigt wurden.

Zur Risikobeurteilung mussten die unterschiedlich definierten Stufen des Schweregrads angeglichen werden. Dies geschah wie in Tabelle 22 abgebildet:

| Schweregrad | Definition | MM | MS | MQ |
|---|---|---|---|---|
| **3** | KI oder potentiell lebensbedrohlich bzw. klinisch hoch relevant | CI; MA | S | 3 |
| **2** | mögliche therapeutische WW bzw. klinisch relevant | MO | M | 2 |
| **1** | normalerweise eher Risikopatienten betroffen bzw. klinisch nicht relevant | MI | L; | 1 |
| **0** | keine Interaktion gefunden | 0 | 0 | 0 |

*CI* Contraindicated; *MA* Major; *MO* Moderate; *MI* Minor; *S* Schwer; *M* Mittel; *L* Leicht;

**Tabelle 22: Angleichung der Relevanzstufen**

Dadurch war es möglich, jede Datenbank zu bewerten und letztendlich eine Gesamtbewertung für jedes potentielle Interaktionspaar zu berechnen.

Dafür wurden für jede Datenbank die jeweiligen Relevanzstufen – also 0, 1, 2 oder 3 – mit der Anzahl der Patienten, bei denen die potentielle WW auftrat, multipliziert und das Ergebnis in der Folge gereiht. Dadurch ergaben sich für die pAAI pro Datenbank unterschiedliche Rangnummern. Diese wurden anschließend pro pAAI summiert und der Mittelwert daraus gebildet, welcher erneut einem Ranking unterzogen wurde. Konnte eine Datenbank eine pAAI nicht ermitteln, so fielen diese beim Einzelranking raus. Deshalb konnte nicht immer der Mittelwert aus allen 3 Datenbanken ermittelt werden, da sonst die WW, die nur von einer Datenbank erfasst wurden, weiter unten gereiht worden wären. Wurde also eine häufige pAAI z.B. von nur einer Datenbank erfasst, dann kam sie im Ranking eventuell trotzdem weiter oben vor.

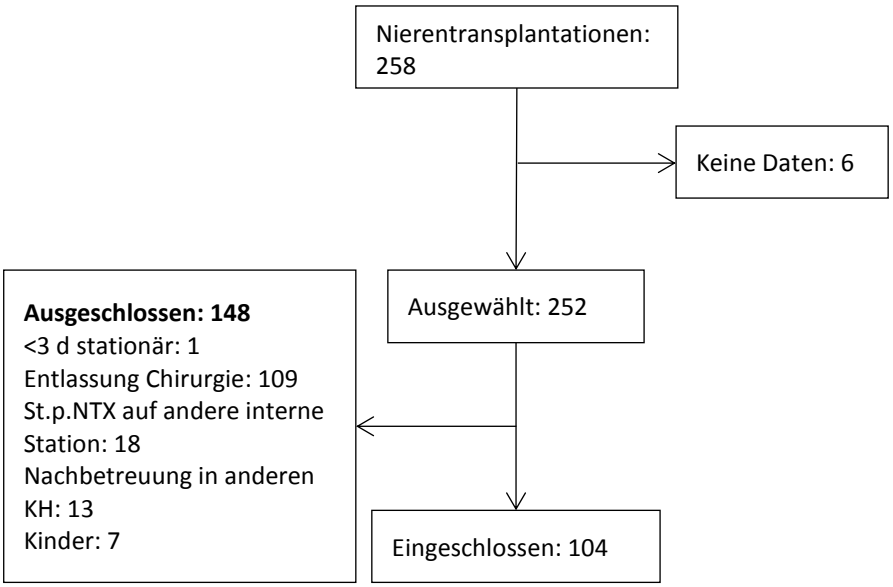
### 6.2.2 Statistische Auswertung

Die Patientendaten wurden mittels der Datenbank EXCEL® von Microsoft Office dokumentiert. Die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv durch die Darstellung der Ergebnisse als Häufigkeiten, Mittelwerte mit dazugehöriger Standardabweichung, Minimum- und Maximumwerten und Mediane mit der interquartilen Spannbreite. Statistische Signifikanz wurde mittels gepaartem t-Test und einem Signifikanzniveau von P= 0,05 berechnet.

# 7 ERGEBNISSE

## 7.1 STUDIENPOPULATION

Von den insgesamt 258 transplantierten Patienten gab es von 252 vollständige Datensätze. Davon konnten 104 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Das entspricht einer Einschlussquote von 41%. Das Patientenflussdiagramm (Abbildung 7) veranschaulicht das detaillierte Auswahlverfahren der Studienpopulation:




*pNTX* post Nierentransplantation; *d* Tage; *KH* Krankenhaus

**Abbildung 7: Auswahl der Studienpopulation**

### 7.1.1 Demografische Daten

Mit 55% stellten Männer knapp mehr als die Hälfte der stationär aufgenommenen Patienten dar. Das Durchschnittsalter betrug 55,1 Jahre. Die genaueren demografischen Daten werden in Tabelle 23 dargestellt:

| | Anzahl (N) | Verteilung (%) |
|---|---|---|
| **Geschlecht** | | |
| Männlich | 57 | 54,8 |
| Weiblich | 47 | 45,2 |
| **Alter** | | |
| < 50 | 33 | 31,7 |
| ≥ 50 | 71 | 68,3 |
| **Altersdurchschnitt [Jahre]±SD** | 55,1±13,1 | |
| **Median [Jahre] (Q1:Q3)** | 56,5 (46:65) | |
| **Min:Max** | 18:78 | |

*SD* Standardabweichung; *Q1* 1. Quartile; *Q3* 3. Quartile; *Min* Minimumwert; *Max* Maximumwert

**Tabelle 23: Demografische Daten**

### 7.1.2 Klinische Daten

Der größte Anteil der renalen Grundleiden (29%) wurde der Gruppe „Andere“ zugeordnet (Abbildung 8). Dieser Gruppe können unter anderem Schrumpfnieren, hereditäre Nierenerkrankungen (wie z.B. das Alport-Syndrom), Lupus erythematodes, das Goodpasture-Syndrom oder hyperkalzämische Nephropathie zugewiesen werden. Mit 20% stellt Glomerulonephritis eine weitere große Gruppe der renalen Grundleiden dar.

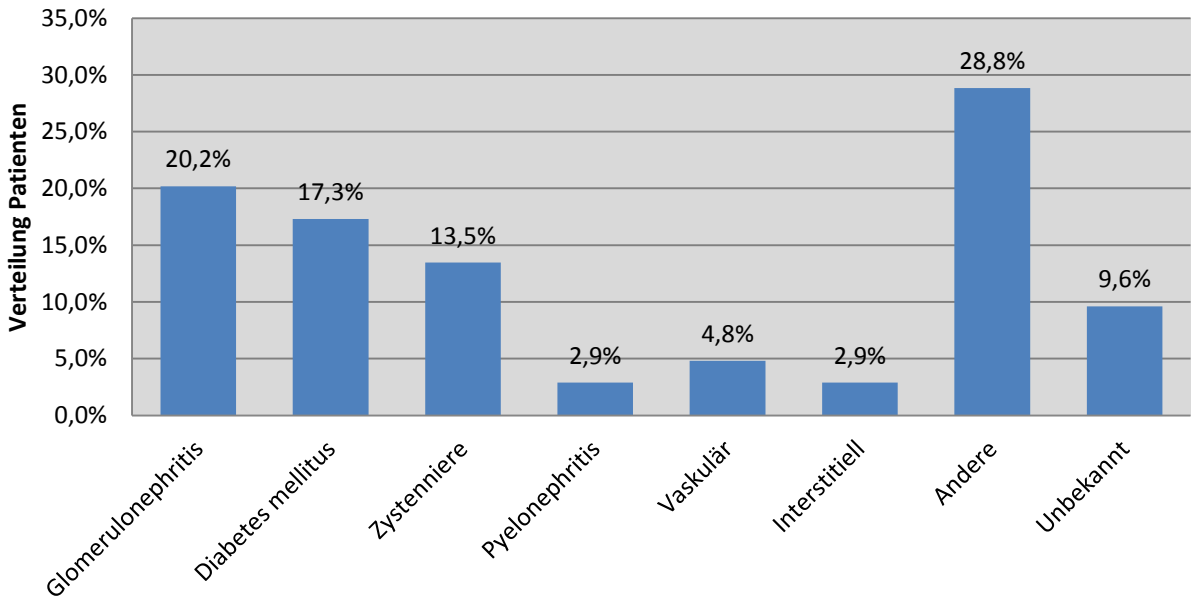



**Abbildung 8: Prävalenz renaler Grundleiden**

Zudem litt jeder der Patienten an mindestens einer zusätzlichen Erkrankung. Es kamen pro Patienten im Durchschnitt noch drei Komorbiditäten hinzu. Hauptsächlich handelt es sich hierbei um Krankheiten aus dem kardiovaskulären Formenkreis. Insbesondere Hypertonie war mit 96,2% die weitaus am häufigsten vorhandene Komorbidität (Abbildung 9).

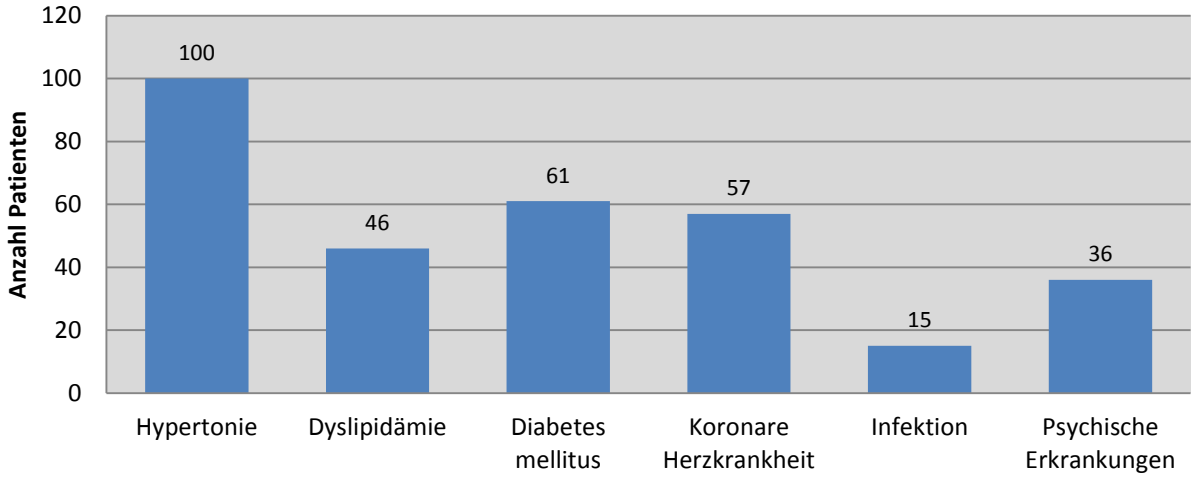



**Abbildung 9: Prävalenz der Komorbiditäten**

Auffällig ist die hohe Anzahl an übergewichtigen und adipösen Patienten. Bei mehr als der Hälfte der Transplantierten (59,8%) überschritt das Gewicht einen BMI von 25 kg/m$^2$ (Tabelle 24).

| | | **Aufnahme** | | **Entlassung** | |
|---|---|---|---|---|---|
| **BMI-Stadien** | **BMI-Spannen** | **Anzahl (N)** | **Verteilung (%)** | **Anzahl (N)** | **Verteilung (%)** |
| Untergewicht | < 18,50 | 8 | 8,7 | 7 | 7,2 |
| Normalgewicht | 18,50 - 24,99 | 36 | 39,1 | 42 | 43,3 |
| Übergewicht | 25,00 - 29,99 | 29 | 31,5 | 34 | 35,1 |
| Adipositas | > 30 | 26 | 28,3 | 21 | 21,6 |
| | | **BMI [kg/m$^2$]** | | **BMI [kg/m$^2$]** | |
| Mittelwert±SD | | 26,9±4,8 | | 26,52±4,89 | |
| Median (Q1:Q3) | | 26,8 (22,7:30,5) | | 25,84 (22,9:29,8) | |
| Min:Max | | 18,3:36,9 | | 19,1:37,3 | |

*SD* Standardabweichung*; Q1* 1. Quartile*; Q3* 3. Quartile; *Min* Minimumwert; *Max* Maximumwert

**Tabelle 24: Klassifizierung des Körpergewichts nach Global Database on Body Mass Index (WHO 2013)**

Bei knapp mehr als zwei Drittel der Patienten wurde eine Nierentransplantation zum ersten Mal durchgeführt. 89,4% erhielten vor ihrer Transplantation eine Hämodialyse und die restlichen 10,6% eine Peritonealdialyse. Die durchschnittliche Anzahl der durchgeführten Nierentransplantationen pro Patienten und die durchschnittliche Dauer der vorangegangenen Nierenersatztherapie werden in Tabelle 25 detaillierter veranschaulicht.

| | Anzahl (N) | Verteilung (%) |
|---|---|---|
| **Anzahl NTX** | | |
| 1 | 80 | 76,9 |
| 2 | 19 | 18,3 |
| 3 | 2 | 1,9 |
| 4 | 3 | 2,9 |
| **Dauer der NET [Monate]** | | |
| Mittelwert±SD | 36,9±22,7 | |
| Median (Q1:Q3) | 34 (19:51) | |
| Min:Max | 1:112 | |

*NET* Nierenersatztherapie; *SD* Standardabweichung*; Q1* 1. Quartile*; Q3* 3. Quartile; *Min* Minimumwert; Max Maximumwert

**Tabelle 25: Daten zur Prä-Transplantationszeit und zur Transplantation**

Die Aufenthaltsdauer betrug im Median 19,5 Tage, wobei der kürzeste Aufenthalt 5 Tage und der längste Aufenthalt 129 Tage betrugen. Die Transferierung von der Chirurgie auf die nephrologische Station erfolgte im Median nach 6 Tagen (Tabelle 26).

| | Anzahl (N) | Verteilung (%) |
|---|---|---|
| **Aufenthaltsdauer [Tage]** | | |
| 5-18 | 49 | 47,1 |
| 19-32 | 34 | 32,7 |
| 33-46 | 15 | 14,4 |
| ≥ 47 | 6 | 5,8 |
| Mittelwert±SD | 22,8±16,5 | |
| Median (Q1:Q3) | 19,5 (12:30) | |
| Min:Max | 5:129 | |
| **Medikationsänderungen/Tag** | | |
| ≤ 1,20 | 21 | 20,2 |
| 1,21-2,20 | 64 | 61,5 |
| ≥ 2,21 | 19 | 18,3 |
| Mittelwert±SD | 1,7±0,6 | |
| Median (Q1:Q3) | 1,6 (1,3:2,0) | |
| Min:Max | 0,2:3,4 | |
| **Tage seit der NTX** | | |
| Mittelwert±SD | 8,1±5,6 | |
| Median (Q1:Q3) | 6 (4:10) | |
| Min:Max | 1:25 | |

*SD* Standardabweichung*; Q1* 1. Quartile*; Q3* 3. Quartile; *Min* Minimumwert; *Max* Maximumwert

**Tabelle 26: Daten zum Krankenhausaufenthalt**

Bezüglich der Nierenparameter ergeben sich folgende Ergebnisse (Tabelle 27):

| | Aufnahme | | Entlassung | | SIGNIFIKANZ (P<0,05)[1] |
|---|---|---|---|---|---|
| | **GFR [ml/min/1,73m$^2$]** | **Kreatinin [mg/dl]** | **GFR [ml/min/1,73m$^2$]** | **Kreatinin [mg/dl]** | |
| **Mittelwert±SD** | 20,0±19,4 | 4,7±2,9 | 38,4±19,0 | 2,0±1,0 | Ja (P<0,0001) |
| **Median (Q1:Q3)** | 12,6 (7,9:27,6) | 3,9 (2,2:6,8) | 34,6 (28,5:45,8) | 1,8 (1,4:2,2) | |
| **Min:Max** | 4:141 | 0,6:12,6 | 7,4:141 | 0,6:7,3 | |

*GFR* glomeruläre Filtrationsrate; *SD* Standardabweichung*; Q1* 1. Quartile*; Q3* 3. Quartile; *Min* Minimumwert; *Max* Maximumwert

[1] *gepaarter t-Test für Kreatinin [mg/dl]*

**Tabelle 27: Klinische Daten zu Nierenparameter**

Die transplantierten Patienten konnten somit nach den Richtlinien, welche nach KDIGO (2009) klassifiziert werden, in folgende Stadien der Niereninsuffizienz eingeteilt werden (Tabelle 28). Hier ist ersichtlich, dass vor allem am Aufnahmetag der Großteil der Patienten, nämlich knapp mehr als die Hälfte, in das Stadium 5T fallen, welches einer glomerulären Filtrationsrate von unter 15 ml/min/1,73m$^2$ entspricht. Wie nicht anders zu erwarten, stiegen die Nierenfunktionsparameter bis zum Entlassungstag an und die größte Gruppe konnte mit 57,8% dem Stadium 3T zugeordnet werden. Das entspricht einer glomerulären Filtrationsrate von 30-60 ml/min/1,73m$^2$.

| | Aufnahme | | Entlassung | |
|---|---|---|---|---|
| **Stadien der CNI** | **Anzahl (N)** | **Verteilung (%)** | **Anzahl (N)** | **Verteilung (%)** |
| 5T | 60 | 57,7 | 7 | 6,9 |
| 4T | 22 | 21,2 | 26 | 25,5 |
| 3T | 19 | 18,3 | 59 | 57,8 |
| 2T | 2 | 1,9 | 8 | 7,8 |
| 1T | 1 | 1,0 | 2 | 2,0 |

*CNI* chronische Niereninsuffizienz

**Tabelle 28: Klassifizierung der chronischen Niereninsuffizienz nach KDIGO (2009)**

## 7.2 MEDIKATION

### 7.2.1 Allgemeine Daten

Insgesamt wurden am Aufnahmetag 180 und am Entlassungstag 182 verschiedene Arzneispezialitäten verabreicht. Erwartungsgemäß stammen von den 1460 Verschreibungen am Transferierungstag die meisten Arzneistoffe aus den anatomischen Hauptgruppen *H - Hormonpräparate zur systemischen Anwendung, exklusive Sexualhormone und Insulin* und *L - Antineoplastische und immunmodulierende Substanzen* (gemeinsam mit *H* farblich dunkler hervorgehobene Balken in Abbildung 10). Diese wurden insgesamt 353-mal (24,2%) an die Nierentransplantierten verabreicht. Mit einer Rate von 21,9%, bezogen auf die Gesamtverabreichungen, folgen die Arzneimittel der Hauptgruppe *J - Antiinfektiva für systemische Gabe*. Diese Häufigkeit ergab sich aus der routinemäßigen Anwendung dieser Arzneispezialitäten zur antiinfektiven Prophylaxe und zur Therapie von akuten Infektionen in der unmittelbaren Post-Transplantationsphase. Die restlichen 53,9% aller Verschreibungen wurden zur Therapie von anderen Komorbiditäten verabreicht.

Am Entlassungstag gab es mit insgesamt 1547 Verschreibungen um 5,96% mehr Verabreichungen als am Aufnahmetag. Ein ähnliches Bild zeigte sich auch beim Verabreichungsmuster der einzelnen Hauptgruppen. In Abbildung 10 werden die Anzahl der Verschreibungen aus den anatomischen Hauptgruppen veranschaulicht.

Tabelle 29 und Abbildung 10 stellen die Verteilungen der einzelnen anatomischen Hauptgruppen zu den beiden Erhebungszeitpunkten noch einmal gegenüber:

| | | | Aufnahme | | | Entlassung | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **anatom. HG** | **Name** | **Rang** | **Anzahl (N)** | **Verteilung (%)** | **Rang** | **Anzahl (N)** | **Verteilung (%)** |
| **A** | Alimentärer Trakt und Stoffwechsel | **3** | 227 | 15,5 | **2** | 292 | 18,9 |
| **B** | Blut und blutbildende Organe | **6** | 122 | 8,4 | **5** | 170 | 11,0 |
| **C** | Kardiovaskuläres System | **2** | 277 | 19,0 | **3** | 282 | 18,2 |
| **G** | Urogenitalsystem und Sexualhormone | **9** | 11 | 0,8 | **9** | 22 | 1,4 |
| **H** | *Hormonpräparate zur systemischen Anwendung, exklusive Sexualhormone und Insulin* | **5** | 130 | 8,9 | **6** | 130 | 8,4 |
| **J** | Antiinfektiva für systemische Gabe | **1** | 320 | 21,9 | **1** | 314 | 20,3 |
| **L** | Antineoplastische und immunmodulierende Substanzen | **4** | 223 | 15,3 | **4** | 202 | 13,1 |
| **M** | Muskel- und Skelettsystem | **11** | 6 | 0,4 | **10** | 5 | 0,3 |
| **N** | Nervensystem | **7** | 81 | 5,5 | **7** | 68 | 4,4 |
| **P** | Antiparasitäre Substanzen, Insektizide und Repellenzien | **12** | 0 | 0 | **12** | 3 | 0,2 |
| **R** | Respiratorisches System | **8** | 55 | 3,8 | **8** | 53 | 3,4 |
| **S** | Sinnesorgane | **12** | 0 | 0 | **13** | 1 | 0,1 |
| **V** | Verschiedene | **10** | 8 | 0,5 | **10** | 5 | 0,3 |
| **gesamt** | | | **1460** | **100,0** | | **1547** | **100,0** |

*anatom. HG* anatomische Hauptgruppe

**Tabelle 29: Daten zur Verabreichung der anatomischen Hauptgruppen**

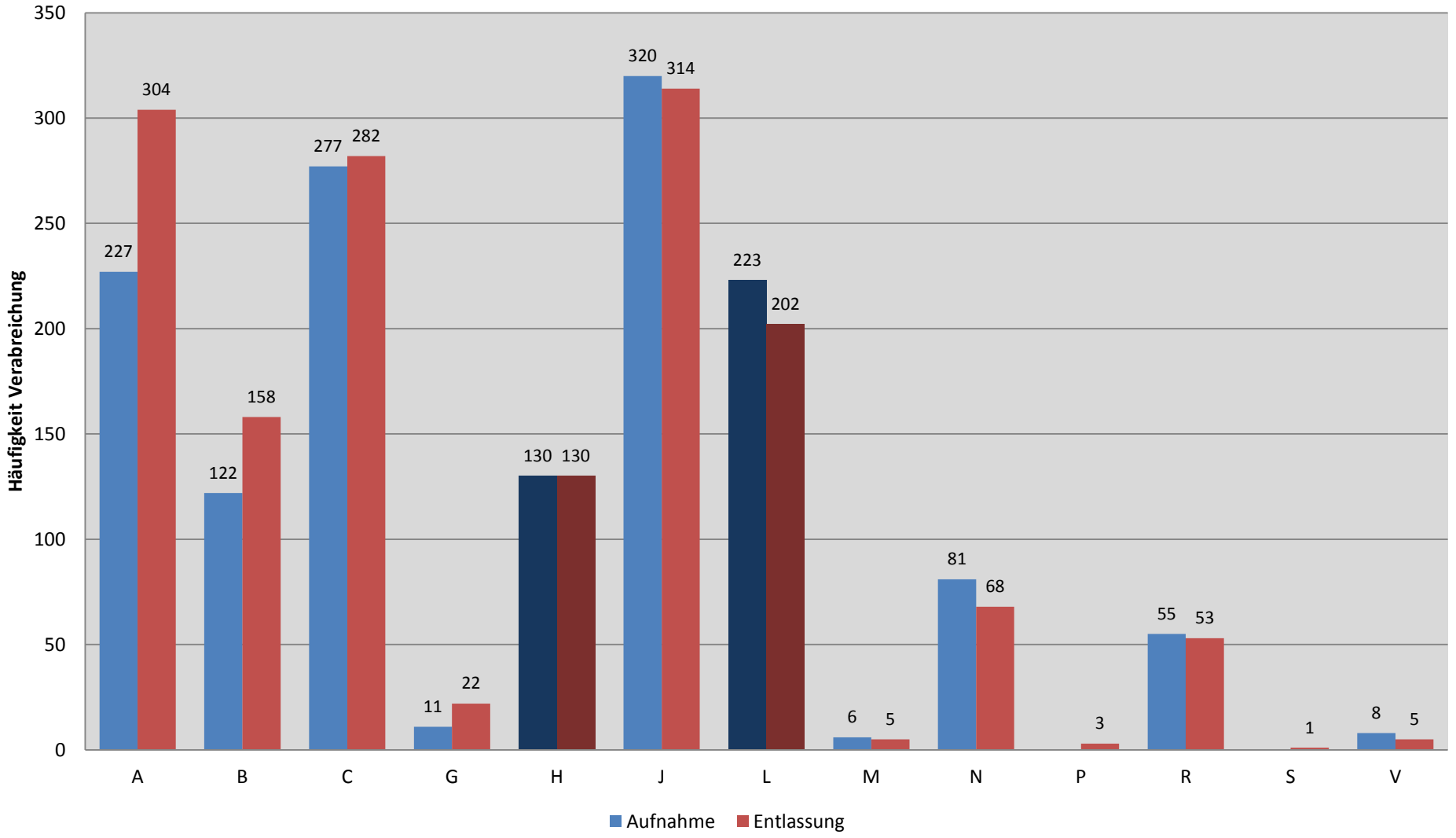



**Abbildung 10: Häufigkeiten der Verabreichung aus den anatomischen Hauptgruppen**

Am Transferierungstag erhielten 98,1% der Patienten mehr als 6 verschiedene Wirkstoffe. Ein vergleichbares Ergebnis findet sich auch am Entlassungstag. Zu diesem Zeitpunkt nahmen 100% der transplantierten Patienten über 6 verschiedene Wirkstoffe ein (Abbildung 11).

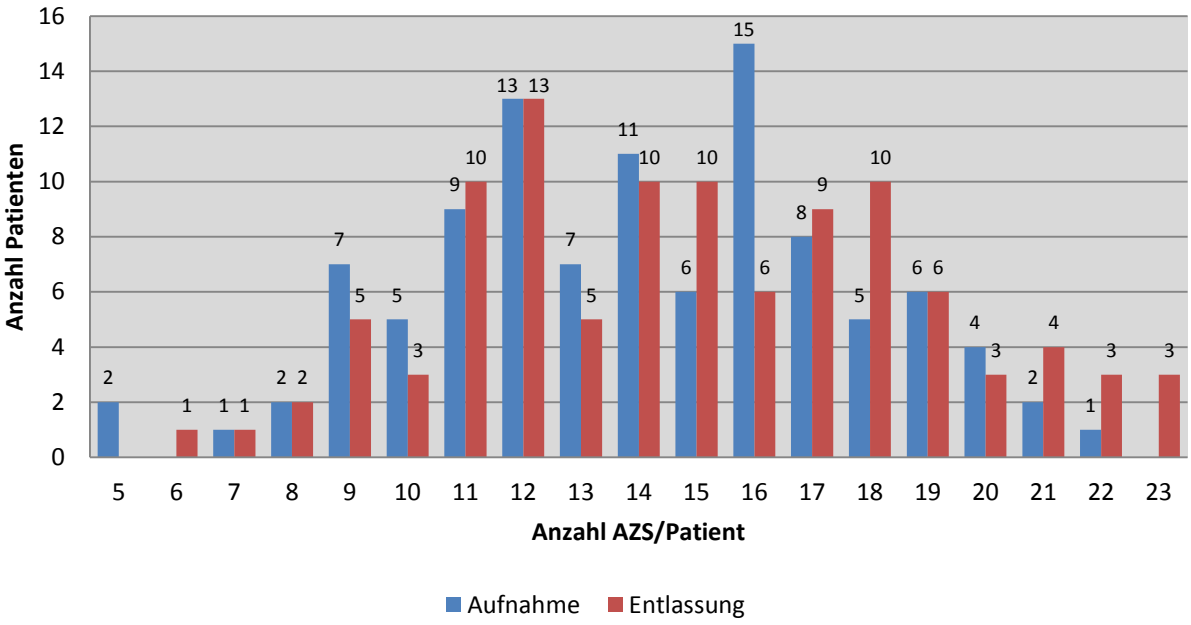



**Abbildung 11: Anzahl der verabreichten Arzneistoffe/Patienten**

Wie aus Tabelle 30 ersichtlich ist, ergeben sich im Median 14 verabreichte Wirkstoffe pro Patienten am Aufnahmetag – im Vergleich zu 15 Arzneistoffen, die bei der Entlassung verordnet wurden. Bei genauerer Betrachtung handelt es sich hier um einen signifikanten Unterschied in der Anzahl der verabreichten Arzneistoffe pro Patienten zwischen den beiden Erhebungszeitpunkten.

| | **Aufnahme** | | | **Entlassung** | | | **Auf-enthalt** | **Signifikanz (P<0,05)** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **AZS** | **gesamt** | **oral** | **parenteral** | **gesamt** | **oral** | **parenteral** | **SBR** | |
| MW± SD | 14,0±3,6 | 11,2±2,9 | 2,6±1,7 | 14,9±3,9 | 12,5±2,9 | 2,1±1,6 | 5,6±3,9 | ja[1] (P=0,007) |
| Md (Q1:Q3) | 14 (11,3:16,8) | 11 (9:13) | 2 (1:4) | 15 (12:18) | 12 (10:14) | 2 (1:3) | 5 (3:8) | |
| Min:Max | 5:22 | 4:20 | 0:8 | 6:23 | 6:19 | 0:8 | 0:20 | |

*AZS* Arzneistoffe; *SBR* Einnahme nach Selbsbestimmungsrecht; *MW* Mittelwert; *Md* Median; *Q1* 1. Quartile; *Q3* 3. Quartile; *Min* Minimum; *Max* Maximum

[1] gepaarter t-Test für gesamt verabreichte Wirkstoffe

**Tabelle 30: Daten zu den verabreichten Arzneistoffen**

Die Einnahme nach SBR wurde in dieser Studie beim Interaktionscheck nicht berücksichtigt, jedoch wurde sie quantitativ erhoben. 94,2% der Transplantierten erhielten eine Medikation nach SBR mit einer Anzahl von 0-20 verabreichten Wirkstoffen und einer durchschnittlichen

Anzahl von 5,6 Wirkstoffen pro Patienten. Bei diesen Arzneistoffen handelt es sich um sowohl oral als auch parenteral verabreichte Wirkstoffe, wie z.B. *Metamizol*, *Metoclopramid*, *Zolpidem* oder auch Elektrolytlösungen.

### 7.2.2 Immunsuppressive Therapie

Insgesamt wurden am Aufnahmetag 324-mal und am Entlassungstag 304-mal Immunsuppressiva (Abbildung 12) verabreicht.

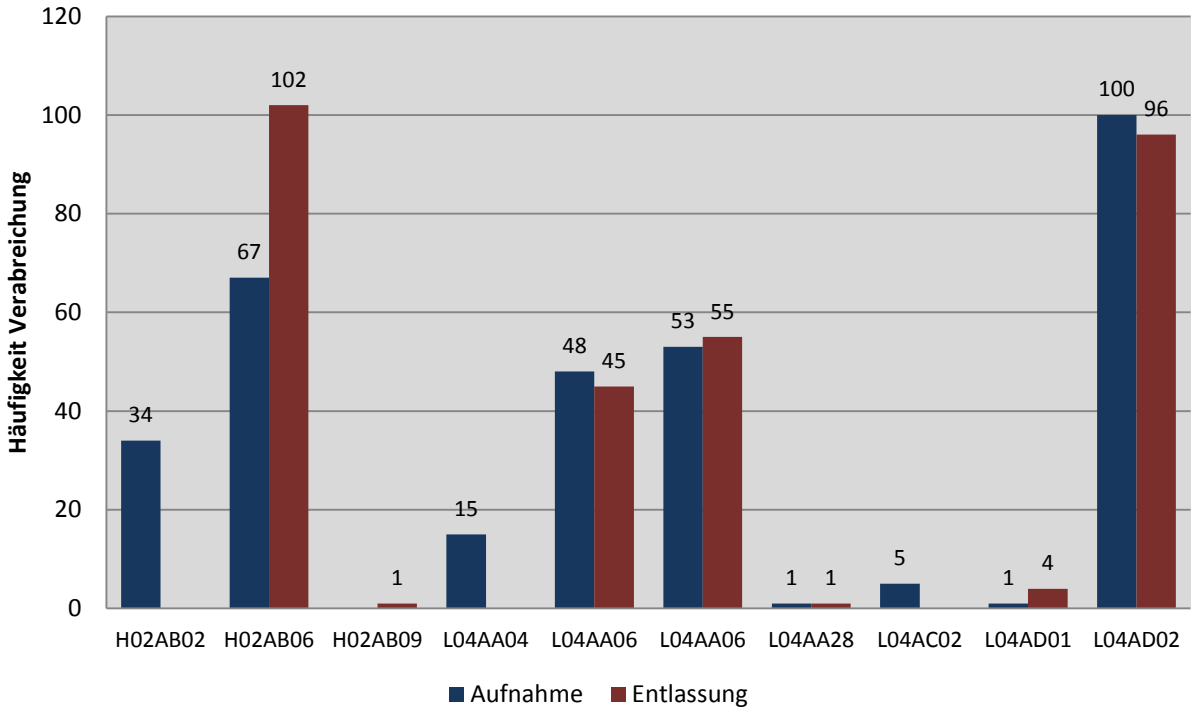



**Abbildung 12: Häufigkeit der Verabreichung der Immunsuppressiva inklusive Glucocorticoide**

Am Transferierungstag wurde bei 75% der Patienten eine immunsuppressive Tripeltherapie verabreicht (Tabelle 31):

| | | | | | Anzahl (N) | Verteilung (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **AUFNAHME** | **Quadrupeltherapie** | | | | | |
| | FK | MPA | GC | Thymoglobuline | 13 | 12,5 |
| | FK | MPA | GC | Basiliximab | 5 | 4,8 |
| | FK | MPA | GC | GC | 1 | 1,0 |
| | **Tripeltherapie** | | | | | |
| | **FK** | **MPA** | **GC** | | **74** | **71,2** |
| | Belatacept | MPA | GC | | 1 | 1,0 |
| | CyA | MPA | GC | | 1 | 1,0 |
| | FK | GC | Thymoglobuline | | 1 | 1,0 |
| | FK | MPA | Thymoglobuline | | 1 | 1,0 |
| | **2er-Kombination** | | | | | |
| | FK | MPA | | | 3 | 2,9 |
| | MPA | GC | | | 2 | 1,9 |
| | FK | GC | | | 2 | 1,9 |
| **ENTLASSUNG** | **Quadrupeltherapie** | | | | | |
| | Belatacept | MPA | GC | GC | 1 | 1,0 |
| | **Tripeltherapie** | | | | | |
| | **FK** | **MPA** | GC | | **95** | **91,3** |
| | CyA | MPA | GC | | 4 | 3,8 |
| | **2er-Kombination** | | | | | |
| | FK | GC | | | 1 | 1,0 |
| | **1 Wirkstoff** | | | | | |
| | GC | | | | 1 | 1,0 |
| | **ABGESETZT** | | | | 2 | 1,9 |

*CyA* Ciclosporin A*; FK* Tacrolimus; *MPA* Mycophenolsäure-Derivat; *GC* Glucocorticoid

**Tabelle 31: Immunsuppressive Therapieregime zum Zeitpunkt Aufnahme und Entlassung**

Das gängigste Tripelregime war eine Kombination aus dem Calcineurin-Inhibitor *Tacrolimus* (*L04AD02*), der an 100 nierentransplantierten Patienten (96,2%) verabreicht wurde, einem Mycophenolsäure-Derivat (*L04AA06*) und einem Glucocorticoid. Bei den Mycophenolsäure-Derivaten handelt es sich genauer um *Mycophenolatmofetil*, welches von 48 Patienten (46,2%) eingenommen wurde, und um *Natrium-Mycophenolat*, das an 53 Transplantierte (51%) verabreicht wurde. Bei den Glucocorticoiden handelt es sich vorwiegend um *Prednisolon* (*H02AB06*) mit 67 Verschreibungen.

Bei der Verabreichung von 4 Immunsuppressiva, wie es am Aufnahmetag bei 18,3% der Fall war, handelt es sich vorwiegend um eine Kombination mit *Thymoglobulin* (*L04AA04*), welches zur Behandlung einer akuten Abstoßungsreaktion insgesamt an 15 Patienten verabreicht

wurde. Bei 5 Patienten kam eine zusätzliche Gabe von *Basiliximab* (*L04AC02*) hinzu, welches aufgrund der Induktionstherapie noch ein letztes Mal am Aufnahmetag verabreicht wurde.
Am Entlassungstag wurden die Patienten fast ausschließlich mit einer Tripeltherapie behandelt. Von den 99 Patienten erhielten 96% den Calcineurin-Inhibitor *Tacrolimus* und nur 4 Personen *Ciclosporin A* (*L04AD01*). Beide wurden wieder jeweils mit einem Mycophenolsäure-Derivat und *Prednisolon* kombiniert. Auch zu diesem Zeitpunkt erhielten von den insgesamt 100 Patienten, die mit einem Mycophenolsäure-Derivat therapiert wurden, knapp mehr als die Hälfte *Natrium-Mycophenolat* (Abbildung 12). Einmal ergab sich durch die Gabe von 2 verschiedenen Glucocorticoiden eine Kombination aus 4 Wirkstoffen. In diesem Fall wurde *Hydrocortison (H02AB09*) neben *Prednisolon* verabreicht.
Bei 3 Patienten konnte die transplantierte Niere nicht erhalten bleiben und die immunsuppressive Therapie wurde nach Nephrektomie wieder abgesetzt. Daher wurde bei einem Patienten ausschließlich *Prednisolon* verabreicht, bei dem zu diesem Zeitpunkt die Dosis noch ausgeschlichen wurde.

### 7.2.3 Pharmakotherapie der Komorbiditäten

Wie der Abbildung 10 zu entnehmen ist, wurden Arzneistoffe zur Therapie der Komorbiditäten aus der anatomischen Hauptgruppe *J - Antiinfektiva für systemische Gabe* am Aufnahmetag am öftesten verabreicht. Danach folgten die Gruppen *C - Kardiovaskuläres System* und *A - Alimentärer Trakt und Stoffwechsel*. Am Entlassungstag ergab sich ein ähnliches Verabreichungsmuster der Hauptgruppen. Auch zu diesem Erhebungszeitpunkt wurden Antiinfektiva am häufigsten verschrieben. Anders ist zu dieser Beobachtungszeit, dass hier Arzneispezialitäten aus der Hauptgruppe *A* die Verabreichungshäufigkeit der Arzneistoffe aus der Gruppe *C* überschritten haben.
Die 20 am häufigsten verordneten Arzneistoffe werden in Tabelle 32 genau aufgelistet.

| AUFNAHME | | | ENTLASSUNG | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Arzneistoff** | **Anzahl (N)** | **Verteilung (%)** | **Arzneistoff** | **Anzahl (N)** | **Verteilung (%)** |
| Sulfametrol/Trimethoprim | 97 | 93,3 | Sulfametrol/Trimethoprim | 95 | 91,3 |
| Valganciclovir | 90 | 86,5 | Pantoprazol | 93 | 89,4 |
| Pantoprazol | 87 | 83,7 | Valganciclovir | 87 | 83,7 |
| Enoxaparin | 62 | 59,6 | Enoxaparin | 57 | 54,8 |
| Carvedilol | 37 | 35,6 | Carvedilol | 47 | 45,2 |
| Furosemid | 31 | 29,8 | Amlodipin | 37 | 35,6 |
| Amlodipin | 31 | 29,8 | Darbepoetin α | 35 | 33,7 |
| kurzwirksames Insulin | 25 | 24,0 | Nitrendipin | 35 | 33,7 |
| Levothyroxin | 25 | 24,0 | Doxazosin | 31 | 29,8 |
| Darbepoetin α | 22 | 21,2 | intermediäres Insulin | 30 | 28,8 |
| intermediäres Insulin | 21 | 20,2 | Furosemid | 27 | 26,0 |
| Doxazosin | 21 | 20,2 | Levothyroxin | 26 | 25,0 |
| Insulin-Kombi (kurz/intermediär) | 15 | 14,4 | Amphotericin B | 22 | 21,2 |
| ASS | 13 | 12,5 | kurzwirksames Insulin | 22 | 21,2 |
| Bisoprolol | 13 | 12,5 | ASS | 22 | 21,2 |
| Nitrendipin | 13 | 12,5 | Insulin-Kombi (kurz/intermediär) | 21 | 20,2 |
| Amphotericin B | 12 | 11,5 | Glukose-1-Phosphat | 20 | 19,2 |
| Simvastatin | 12 | 11,5 | Calcitriol | 19 | 18,3 |
| Metamizol | 12 | 11,5 | Magnosolv (Mg-Kombi) | 17 | 16,3 |
| Candesartan | 11 | 10,6 | Mg Verla (Mg-Kombi) | 13 | 12,5 |

**Tabelle 32: Die 20 häufigsten verabreichten Arzneistoffe zu beiden Erhebungszeitpunkten**

### *7.2.3.1 Alimentäres System und Stoffwechsel*

Die detaillierte Auflistung der pharmakologischen Subguppen *A* zeigt Tabelle 33:

| | **Aufnahme** | | **Entlassung** | |
|---|---|---|---|---|
| **ATC** | **Anzahl (N)** | **Verteilung (%)** | **Anzahl (N)** | **Verteilung (%)** |
| **A02A** | **3** | **2,9** | **12** | **11,5** |
| **A02B** | **97** | **93,3** | **103** | **99,0** |
| A03A | 2 | 1,9 | 2 | 1,9 |
| A03B | 2 | 1,9 | 1 | 1,0 |
| A03F | 2 | 1,9 | 2 | 1,9 |
| A05A | 1 | 1,0 | 1 | 1,0 |
| A06A | 3 | 2,9 | 1 | 1,0 |
| **A07A** | **12** | **11,5** | **24** | **23,1** |
| A07D | 0 | 0 | 1 | 1,0 |
| A07F | 2 | 1,9 | 2 | 1,9 |
| **A10A** | **63** | **60,6** | **76** | **73,1** |
| A10B | 1 | 1,0 | 5 | 4,8 |
| **A11C** | **9** | **8,7** | **23** | **22,1** |
| A11D | 15 | 14,4 | 12 | 11,5 |
| A12A | 5 | 4,8 | 5 | 4,8 |
| A12B | 7 | 6,7 | 4 | 3,8 |
| **A12C** | **3** | **2,9** | **30** | **28,8** |

**Tabelle 33: Häufigkeit der Verabreichung der pharmakologischen Subgruppen aus der Hauptgruppe A**

Am Entlassungstag wurden insgesamt mehr Arzneistoffe aus der Hauptgruppe *A* verabreicht als am Aufnahmetag. Das Verteilungsmuster ähnelt bezüglich der Verordnung von Arzneimitteln aus der größten Gruppe *A02B - Mittel bei peptischem Ulkus und gastroösophagealer Refluxerkrankung* dem des Aufnahmetags. Insbesondere stellen Protonenpumpenhemmer (*A02BC*) die größte chemische Gruppe der verabreichten Arzneistoffe dar. Sie wurden am Entlassungstag an 95,1% der Patienten verordnet. Mit einem Anteil von 93,3% handelt es sich dabei um den Arzneistoff *Pantoprazol*.

Insuline (*A10A*) wurden ebenfalls regelmäßig verschrieben – wobei hier vorwiegend am Transferierungstag kurzwirksame Insuline (*A10AB*; 24%) und am Tag der Entlassung mehr intermediärwirksame Insuline (*A10AC*; 28,8%) verabreicht wurden. Die Abbildung 13 stellt die Häufigkeiten der Verabreichungen genauer dar. Auffällig ist, dass am Entlassungstag *Natriumbikarbonat* als Antazidum (*A02AH*) zwölfmal verschrieben wurde. Am Aufnahmetag wurde es nur dreimal verabreicht.

Außerdem verdoppelte sich die relative Verabreichung von Arneistoffen aus der pharmakologischen Untergruppe der intestinalen Antiinfektiva (*A07A*) mit ca. 23,1%. Hier

handelt es sich vor allem um *Amphotericin B*, das meist als Suspension zur lokalen Therapie einer Pilzinfektion (Soor) eingesetzt wurde.

Die pharmakologischen Subgruppen *A11C* und *A11D* umfassen Vitamin-D-haltige Arzneispezialitäten und *A12A-C* beinhalten magnesium- und kaliumhaltige Präparate zur Substitutionstherapie. Insgesamt wurden Arzneispezialitäten aus der Gruppe *A11C* und *A11D* am Tag der Entlassung an 26% der Patienten und Arzneimittel aus den Gruppen *A12A-C* an 36,5% der Transplantierten appliziert.

Arzneimittel aus der Gruppe der anderen Mineralsupplemente (*A12C*) kamen am Entlassungstag mit 30 Verschreibungen zehnmal häufiger zum Einsatz als am Transferierungstag. Bei *A12CC* handelt es sich um insgesamt 2 verschiedene Magnesium-Präparate zur Substitutionstherapie. Sie besitzen zwar den gleichen ATC-Code, wurden aber bei der Datensammlung einzeln dokumentiert, da sich unterschiedliche potentielle Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen durch die Datenbanken ergaben. Hierbei handelt es sich um die Präparate Magnosolv® (der Anteil entspricht 56,7% der verabreichten Magnesiumsupplementierungen) mit *Magnesiumoxid* bzw. *Magnesiumcarbonat* als Wirkstoffe und einem Gesamtmagnesiumgehalt von 365mg und um Magnesium Verla® mit *Magnesium Dihydrogenglutamat* und *Trimagnesiumdicitrat* als wirksame Bestandteile und einem wesentlich geringeren Gesamtgehalt an Magnesium von 60mg.

Da es sich bei den Präparaten *A11DB* und *A12AX* um Kombinationspräparate handelt, ergibt sich hier eine erhöhte Anzahl an Verordnungen, da die Wirkstoffe einzeln erfasst wurden und es somit zu einer Verdoppelung (*A12AX*) bzw. wie im Falle des Vitamin-B-Kombipräparats *A11DB* zu einer Verdreifachung der tatsächlichen Verabreichungsrate kam.

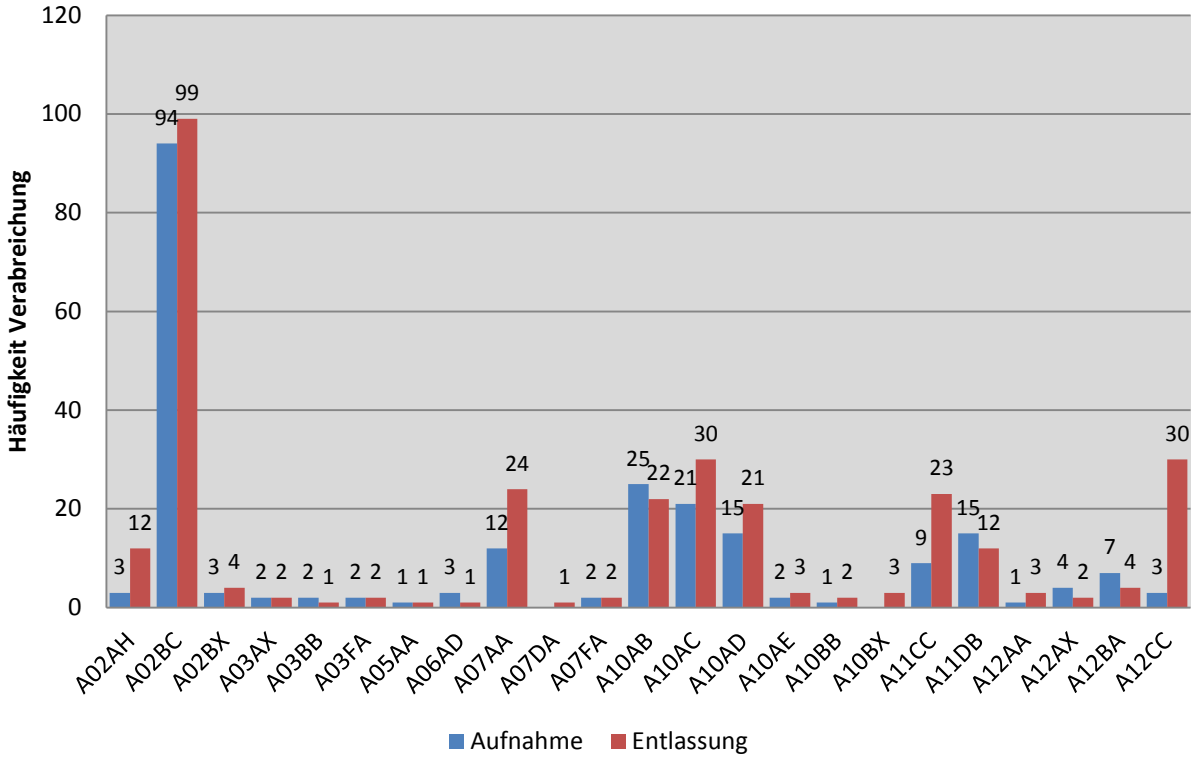



**Abbildung 13: Häufigkeit der Verabreichung aus der chemischen Subgruppe A**

### *7.2.3.2 Blut und blutbildende Organe*

| | Aufnahme | | Entlassung | |
|---|---|---|---|---|
| **ATC** | **Anzahl (N)** | **Verteilung (%)** | **Anzahl (N)** | **Verteilung (%)** |
| **B01A** | **88** | **84,6** | **89** | **85,6** |
| B03A | 0 | 0 | 3 | 2,9 |
| B03B | 4 | 3,8 | 3 | 2,9 |
| **B03X** | **23** | **22,1** | **36** | **34,6** |
| B05B | 6 | 5,8 | 4 | 3,8 |
| **B05X** | **1** | **1,0** | **23** | **22,1** |

**Tabelle 34: Häufigkeit der Verabreichung der pharmakologischen Subgruppen aus der Hauptgruppe B**

Aus der Hauptgruppe *B* wurden antithrombotische Mittel (*B01A*) am öftesten verordnet – sowohl am Aufnahmetag als auch am Tag der Entlassung (Tabelle 34). Hierbei handelte es sich insbesondere um Wirkstoffe aus der Heparin-Gruppe (*B01AB*). Sie machten 80,7% der antithrombotischen Mittel am Transferierungstag aus, aber nur 67,4% bei der Entlassung (Abbildung 14). Thrombozytenaggregationshemmer (*B01AC*) wurden am Entlassungstag um 11% häufiger an die Patienten verabreicht als am Erhebungszeitpunkt Aufnahme.

Während andere antianämische Präparate (*B03XA*) am Entlassungstag an 34,6% der Patienten verabreicht wurden, betrug die Verabreichungsrate am Aufnahmetag nur 22,1%.

Vor allem Elektrolytlösungen *(B05XA)* wurden am Entlassungstag weit öfter verabreicht, nämlich mit einer relativen Verabreichung von 22,1% und somit fast 220-mal so häufig wie am Aufnahmetag (0,1%). Bei diesen Arzneimitteln handelt es sich um Präparate zur Phosphatsubstitution, bei denen vor allem *Glukose-1-Phosphat* mit 87% am häufigsten zum Einsatz kam. Diese Gruppe wurde zumeist oral verabreicht.

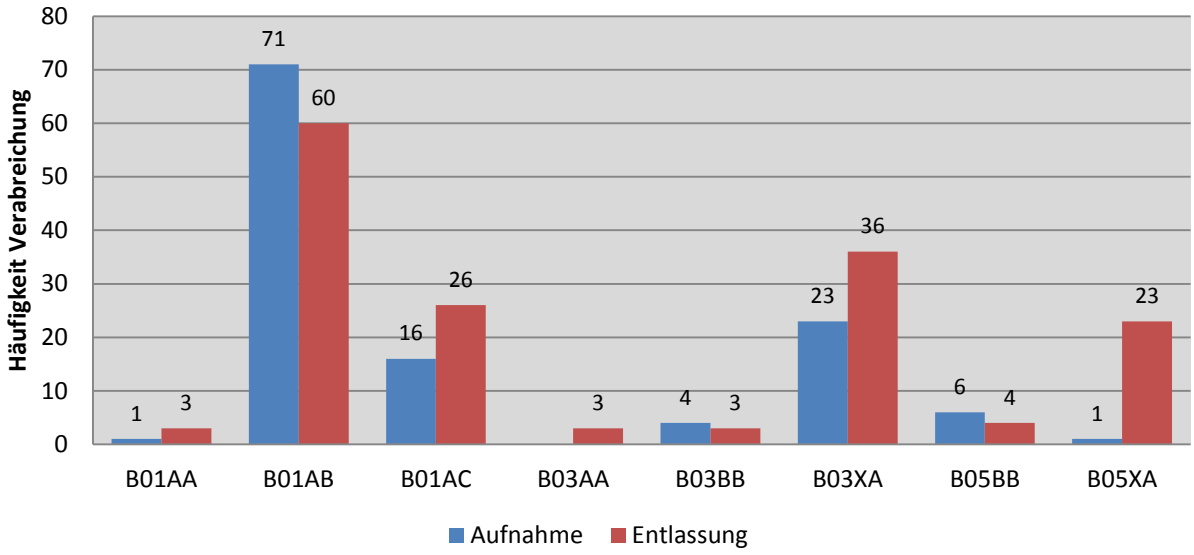



**Abbildung 14: Häufigkeit der Verabreichung aus der chemischen Subgruppe B**

### *7.2.3.3 Kardiovaskuläres System*

Während die Arzneimittel aus der Hauptgruppe *C* mit 19,2% der gesamten Verschreibungen zum Erhebungszeitpunkt Aufnahme die zweithäufigste verabreichte Kategorie darstellten, wurden diese bei der Entlassung nur mehr als dritthäufigste Arzneimittel-Hauptgruppe verordnet (18,2%; Tabelle 29).

Tabelle 35 listet die Verabreichungen aus den pharmakologischen Subgruppen auf:

| | | Aufnahme | | Entlassung | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **ATC** | **Anzahl (N)** | **Verteilung (%)** | **Anzahl (N)** | **Verteilung (%)** |
| *Herztherapeutika* | C01A | 2 | 1,9 | 1 | 1,0 |
| | C01B | 2 | 1,9 | 4 | 3,8 |
| | C01D | 6 | 5,8 | 6 | 5,8 |
| *Antihypertensiva* | C02A | 18 | 17,3 | 11 | 10,6 |
| | C02C | 25 | 24,0 | 31 | 29,8 |
| | C02D | 3 | 2,9 | 4 | 3,8 |
| *Diuretika* | C03B | 0 | 0 | 1 | 1,0 |
| | C03C | 31 | 29,8 | 31 | 29,8 |
| | C03D | 0 | 0 | 4 | 3,8 |
| *Vasoprotektiva* | C05C | 2 | 1,9 | 2 | 1,9 |
| *Betablocker* | **C07A** | **68** | **65,4** | **72** | **69,2** |
| | C07F | 3 | 2,9 | 0 | 0 |
| *Kalziumkanalblocker* | **C08C** | **48** | **46,2** | **73** | **70,2** |
| | C08D | 1 | 1,0 | 1 | 1,0 |
| *Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System* | C09A | 21 | 20,2 | 17 | 16,3 |
| | C09B | 4 | 3,8 | 0 | 3,8 |
| | **C09C** | **17** | **16,3** | **9** | **8,7** |
| | C09D | 4 | 3,8 | 0 | 0 |
| | C09X | 1 | 1,0 | 0 | 0 |
| *Lipidstoffwechsel beeinflussende Mittel* | C10A | 19 | 18,3 | 13 | 12,5 |
| | C10B | 2 | 1,9 | 2 | 1,9 |

**Tabelle 35: Häufigkeit der Verabreichung der pharmakologischen Subgruppen aus der Hauptgruppe C**

Am Aufnahmetag bestanden die 277 verordneten Arzneistoffe aus insgesamt 25 chemischen Untergruppen. Diese Anzahl wurde am Entlassungstag auf 21 chemische Subgruppen reduziert (Abbildung 15). Es wurden vor allem Kombinationspräparate zur Therapie abgesetzt, sodass am Ende nur noch ein ein Patient ein Kombinationspräparat aus einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer in Kombination mit einem anderen Lipidstoffwechsel beeinflussenden Mittel (*C10BA*) erhielt.

Besonders hoch war am Entlassungstag die Verschreibungsrate der Dihydropyridin-Derivate (*C08CA*) – wie z.B. *Amlodipin* und *Nitrendipin*, aus der Gruppe *C08C - Selektive Kalziumkanalblocker mit vorwiegend vaskulärem Effekt* – mit 70,2%. Am Transferierungstag

wurde diese Kategorie an 46,2% der Transplantierten verabreicht und die Dihydropyridin-Derivate stellten zu diesem Zeitpunkt ebenfalls die größte chemische Subgruppe aus der Hauptgruppe *C* dar.

Während zum Zeitpunkt Aufnahme Betablocker (*C07A*) die größte Gruppe darstellten (65,4%), wurden bei der Entlassung etwa gleichviel Betablocker (69,2%) wie selektive Kalziumkanalblocker (70,2%) an die Patienten verschrieben. Bei 35,6% am Aufnahmetag und 45,2% der Patienten am Entlassungstag wurde *Carvedilol* als einziger Vertreter der alpha- und betablockierenden Arzneistoffe *(C07AG)* verabreicht. Auch selektive Betablocker *(C07AB*), wie z.B. *Bisoprolol* und *Nebivolol*, kamen bei der Aufnahme bei 28,8% der Patienten und bei der Entlassung immerhin bei 23,1% der Transplantierten zum Einsatz.

High-ceiling-Diuretika (*C03C*) wurden zu beiden Erhebungszeitpunkten an 29,8% der stationär Behandelten verabreicht. Am Aufnahmetag wurde ausschließlich der Hauptvertreter der Sulfonamide (*C03CA*) *Furosemid* verordnet, während am Entlassungstag *Furosemid* mit 87,1% neben *Torasemid* (12,9%) aus dieser chemischen Untergruppe zum Einsatz kam.

24% der Patienten erhielten am Aufnahmetag Arzneistoffe aus der pharmakologischen Untergruppe *C02C - Antiadrenerge und peripher wirksame Mittel*, wobei hier hauptsächlich *Doxazosin* (84%) verschrieben wurde. Am Entlassungstag stieg die Verabreichungsquote dieser Antihypertonika auf 29,8%, wobei *Doxazosin* den einzigen Vertreter aus dieser Gruppe bildet.

Als Arzneispezialitäten aus der therapeutischen Subgruppe *C09 - Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System* wurden vorwiegend ACE-Hemmer (*C09A*) und Angiotensin-II-Antagonisten (*C09C*) verordnet. Am Aufnahmetag wurden zusätzlich noch drei unterschiedliche Kombinationspräparate aus dieser therapeutischen Subgruppe verabreicht. Aufgrund doppelten Zählens der jeweiligen ATC-Codes wegen zwei Wirkstoffe pro Spezialität ergeben sich hier wieder Häufigkeiten der Verabreichungen, die nicht als absolut gesehen werden dürfen.

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (*C10AA*) wurden aus der Gruppe *C10A - Stoffwechsel beeinflussende Mittel* am häufigsten verabreicht. Hier ist *Simvastatin* der am häufigsten verordnete Arzneistoff.

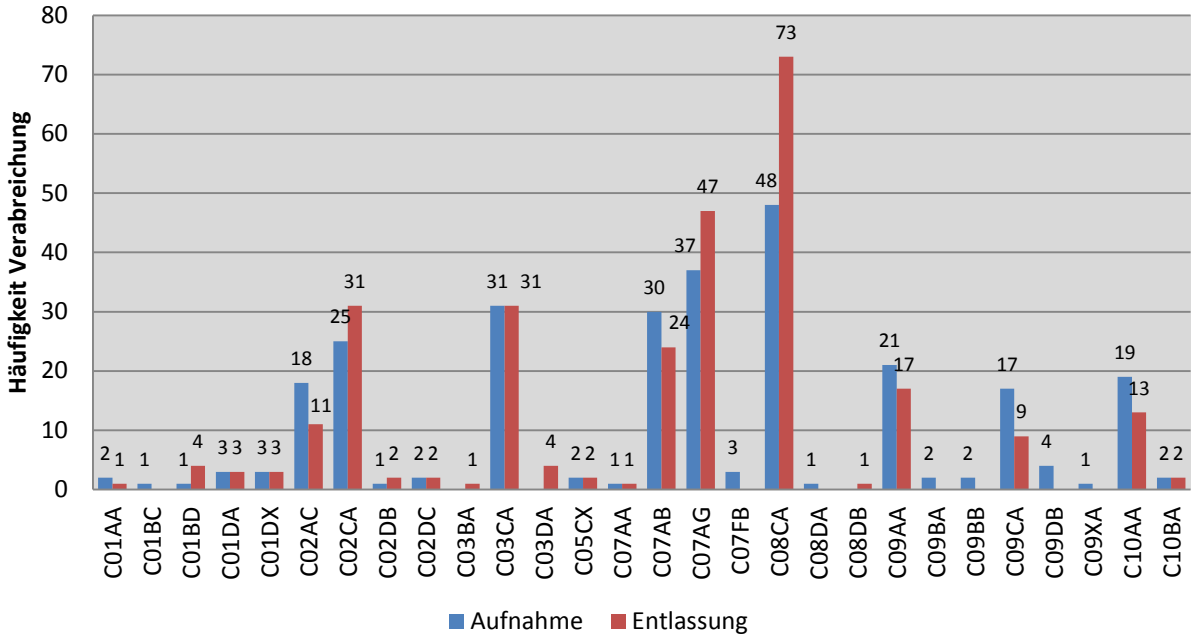



**Abbildung 15: Häufigkeit der Verabreichung aus der chemischen Untergruppe C**

### *7.2.3.4 Antiinfektiva für systemische Gabe*

Tabelle 36 bildet einen Überblick über die verabreichten pharmakologischen Subgruppen:

| | Aufnahme | | Entlassung | |
|---|---|---|---|---|
| **ATC** | **Anzahl (N)** | **Verteilung (%)** | **Anzahl (N)** | **Verteilung (%)** |
| J01A | 0 | 0,0 | 1 | 1,0 |
| J01C | 20 | 19,2 | 16 | 15,4 |
| J01D | 6 | 5,8 | 7 | 6,7 |
| **J01E** | **194** | **186,5** | **190** | **182,7** |
| J01F | 1 | 1,0 | 1 | 1,0 |
| J01M | 7 | 6,7 | 3 | 2,9 |
| J01X | 1 | 1,0 | 6 | 5,8 |
| **J05A** | **91** | **87,5** | **90** | **86,5** |

**Tabelle 36: Häufigkeit der Verabreichung der pharmakologischen Subgruppen aus der Hauptgruppe J**

Die hohe Anzahl an verabreichten Antiinfektiva ergibt sich aus der häufigen Verabreichung von Kombinationstherapeutika, die zwei Arzneistoffe enthalten und somit wurde der ATC-Code doppelt gezählt. Genauer betrachtet (Abbildung 16) handelt es sich dabei vorwiegend um die Kombination *Sulfametrol* und *Trimethoprim* (*J01EE03*). Das ist die einzige Arzneispezialität in der pharmakologischen Untergruppe *J01E - Sulfonamide und Trimethoprim* und sie wurde insgesamt an beiden Beobachtungszeitpunkten an über 90% der Patienten verabreicht.

Auch in der chemischen Untergruppe *J01CR - Penicillin-Kombination, inklusive Beta-Laktam-Inhibitoren* handelt es sich um insgesamt zwei Kombinationspräparate. Daraus ergibt sich eine

relative Verabreichung von 9,6% der Patienten am Aufnahmetag bzw. von 5,8% am Entlassungstag.

*Valganciclovir (J05AB14)* aus der pharmakologischen Untergruppe *J05A - Antivirale Mittel* gehört standardmäßig neben der Kombination *Sulfametrol* und *Trimethoprim* bei seropositiven Erregern zur antiinfektiven Chemoprophylaxe. Dies erklärt die hohe Verabreichungsrate von 86,5% am Aufnahmetag bzw. von 83,6% am Entlassungstag.

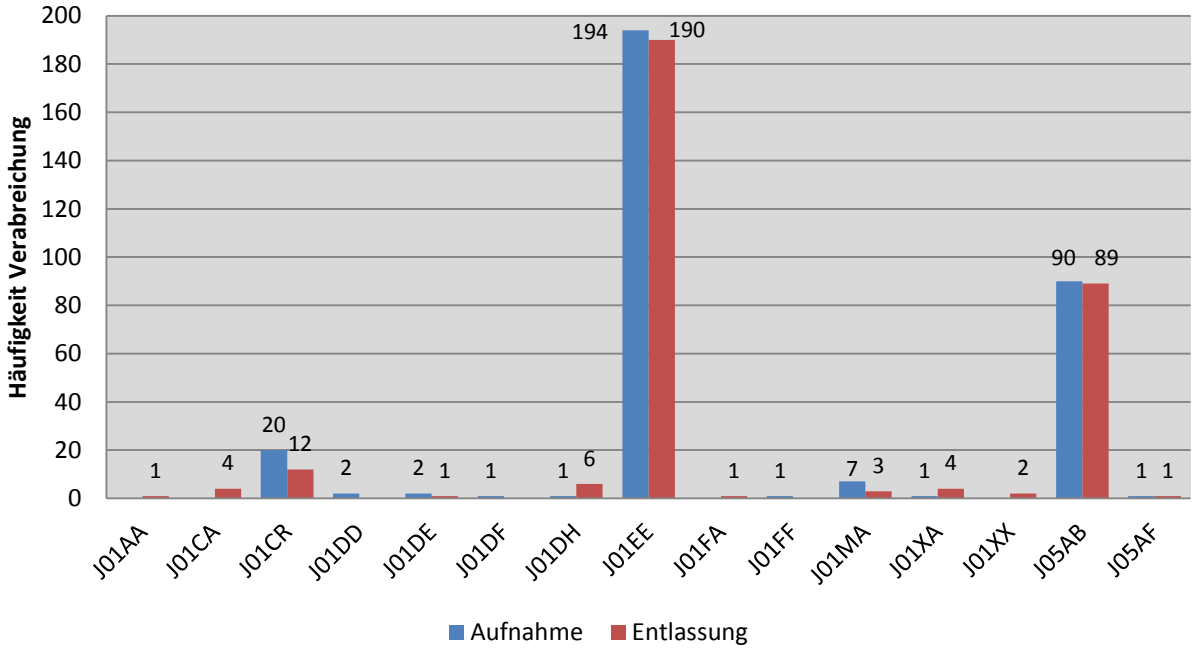



**Abbildung 16: Häufigkeit der Verabreichung aus der chemischen Subgruppe J**

## 7.3 CHARAKTERISIERUNG DER ARZNEIMITTEL-ARZNEIMITTEL-INTERAKTIONEN

### 7.3.1 Allgemeine Daten

Aus der Anzahl der verabreichten Arzneistoffe lassen sich theoretisch durchschnittlich 98 (SD= ±48,9) mögliche potentielle Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen pro Patienten am Transferierungstag berechnen (vgl. Kap. 6.1.2.2). Am Entlassungstag ergaben sich durch die Wahrscheinlichkeitsrechnung im Schnitt 110,8 (SD= ±57,7) mögliche potentielle AAI pro Transplantiertem.

Die Interaktionsdatenbank *Micromedex®2.0* konnte am Tag der Aufnahme 4% und am Entlassungstag 5% der möglichen AAI eruieren. *MEDIS®* ermittelte an beiden Erhebungszeitpunkten 8% der durch Wahrscheinlichkeitsrechnung erhaltenen möglichen Wechselwirkungen und *MediQ®* erreichte einen Wert von 15%. Tabelle 37 listet die statistischen Maßzahlen der einzelnen Datenbanken auf:

| AUFNAHME | | | | | | ENTLASSUNG | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **mögliche pAAI** | | 10194,0 | 98,0±48,9 | 91,0 (57,8:132) | 10,0:231,0 | 11527,0 | 110,8±57,7 | 105,0 (66:153) | 15,0:253.0 |
| **Datenbank** | **Relevanz** | **Summe** | **Mittelwert±SD** | **Median (Q1:Q3)** | **Min:Max** | **Summe** | **Mittelwert±SD** | **Median (Q1:Q3)** | **Min:Max** |
| ***Micromedex®2.0*** | **gesamt** | 445,0 | 4,3±3,2 | 3,0 (2,0:6,8) | 0,0:13,0 | 578,0 | 5,6±4,3 | 4,0 (2,0:8,0) | 0,0:22,0 |
| | **CI** | | 0,01±0,1 | 0,0 (0,0:0,0) | 0,0:1,0 | | 0,03±0,2 | 0,0 (0,0:0,0) | 0,0:1,0 |
| | **MA** | | 1,5±1,8 | 1,0 (0,0:2,0) | 0,0:9,0 | | 1,7±1,9 | 1,0 (0,0:2,0) | 0,0:9,0 |
| | **MO** | | 2,8±2,1 | 2,0 (1,0:4,0) | 0,0:9,0 | | 3,7±3,1 | 3,0 (2,0:5,0) | 0,0:15,0 |
| | **MI** | | 0,04±0,2 | 0,0 (0,0:0,0) | 0,0:1,0 | | 0,1±0,3 | 0,0 (0,0:0,0) | 0,0:2,0 |
| ***MEDIS®*** | **gesamt** | 800,0 | 7,7±4,2 | 7,0 (4,0:9,8) | 0,0:22,0 | 923,0 | 8,9±5,0 | 7,0 (7,0:12,8) | 0,0:23,0 |
| | **S** | | 0,01±0,1 | 0,0 (0,0:0,0) | 0,0:1,0 | | 0,02±0,1 | 0,0 (0,0:0,0) | 0,0:1,0 |
| | **M** | | 2,2±2,1 | 2,0 (0,0:3,0) | 0,0:10,0 | | 2,8±2,7 | 2,0 (1,0:4,0) | 0,0:11,0 |
| | **L** | | 5,4±2,4 | 5,0 (4,0:7,0) | 0,0:14,0 | | 6,0±2,6 | 5,0 (4,0:7,0) | 0,0:14,0 |
| ***MediQ®*** | **gesamt** | 1564,0 | 15,0±8,9 | 13,0 (8,0:21,8) | 3,0:44,0 | 1752,0 | 16,9±9,8 | 15,0 (9,0:22,0) | 3,0:47,0 |
| | **3** | | 0,03±0,2 | 0,0 (0,0:0,0) | 0,0:1,0 | | 0,08±0,3 | 0,0 (0,0:0,0) | 0,0:2,0 |
| | **2** | | 5,7±2,6 | 5,0 (4,0:7,0) | 1,0:15,0 | | 6,0±2,4 | 6,0 (4,0:7,8) | 0,0:14,0 |
| | **1** | | 9,3±7,0 | 7,5 (4,0:15,0) | 0,0:32,0 | | 10,8±8,0 | 9,5 (4,3:15,0) | 0,0:35,0 |

*CI* kontraindiziert; *MA* Major; *MO* Moderate; *MI* Minor; *S* Schwer; *M* Mittel; *L* Leicht

**Tabelle 37: Ermittelte Maßzahlen zu Datenbanken**

Werden die Ergebnisse der einzelnen Interaktionsdatenbanken zusammengefasst und die Relevanzstufen angeglichen, so ergibt sich Folgendes:

Pro Patienten ergaben sich im Durchschnitt 19,2 potentielle Interaktionen am Transferierungstag und 21,4 am Entlassungstag (Tabelle 38).

| | **Mittelwert±SD** | **Median (Q1:Q3)** | **Min:Max** | **Signifikanz (P<0,05)** |
|---|---|---|---|---|
| **Aufnahme** | 19,2±10,0 | 18,0 (11:26,8) | 3:49 | Ja[1] (P=0,005) |
| **Entlassung** | 21,4±11,5 | 19,0 (12:29) | 3:58 | |

[1] *gepaarter t-Test*

**Tabelle 38: Daten zu pAAI pro Patienten**

### 7.3.2 Konkordanz der Interaktionsdatenbanken

Abbildung 17 und Abbildung 18 stellen die drei Datenbanken zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten gegenüber.

Die amerikanische Datenbank *Micromedex®2.0* erfasste nur 25,1% der insgesamt 577 potentiellen Interaktionen am Aufnahmetag. Die meisten 2er-Kombinationen können mit 14% der Relevanzstufe 2 zugeordnet werden, während nur 4 AAI als klinisch nicht relevant beurteilt werden. Am Entlassungstag ergibt sich ein ähnliches Bild hinsichtlich der Anzahlen potentieller AAI.

*MediQ®* stellt die sensitivste Interaktionsdatenbank dar. Sie lieferte für 82,5% der Arzneistoffkombinationen Wechselwirkungs-Alarme. Bemerkenswert ist die besonders hohe Anzahl an klinisch nicht relevanten Interaktionen mit 64,5% der gesamten Kombinationen am Aufnahmetag bzw. 65,4% am Entlassungstag. Auch die im AKH Wien vorwiegend verwendete Datenbank lieferte Informationen für nur 31,7% der Gesamtmenge.

Durch den Vergleich der Interaktionsdatenbanken ist Folgendes erkennbar: Alle drei ordnen etwa gleichviele AAI der Relevanzstufe 2 zu, d.h. sie stufen sie als klinisch relevant ein. Wird die Relevanzstufe 3 genauer durchleuchtet, fällt auf, dass vor allem *Micromedex®2.0* eine ausgesprochen hohe Anzahl an hoch relevanten, potentiell lebensgefährlichen Interaktionen eruiert, die durch andere Datenbanken entweder gar nicht ermittelt oder mit geringerer Relevanz beurteilt werden. Mit 60 pAAI am Aufnahmetag bzw. 61 am Entlassungstag heben sich die Zahlen deutlich von den anderen Datenbanken ab.

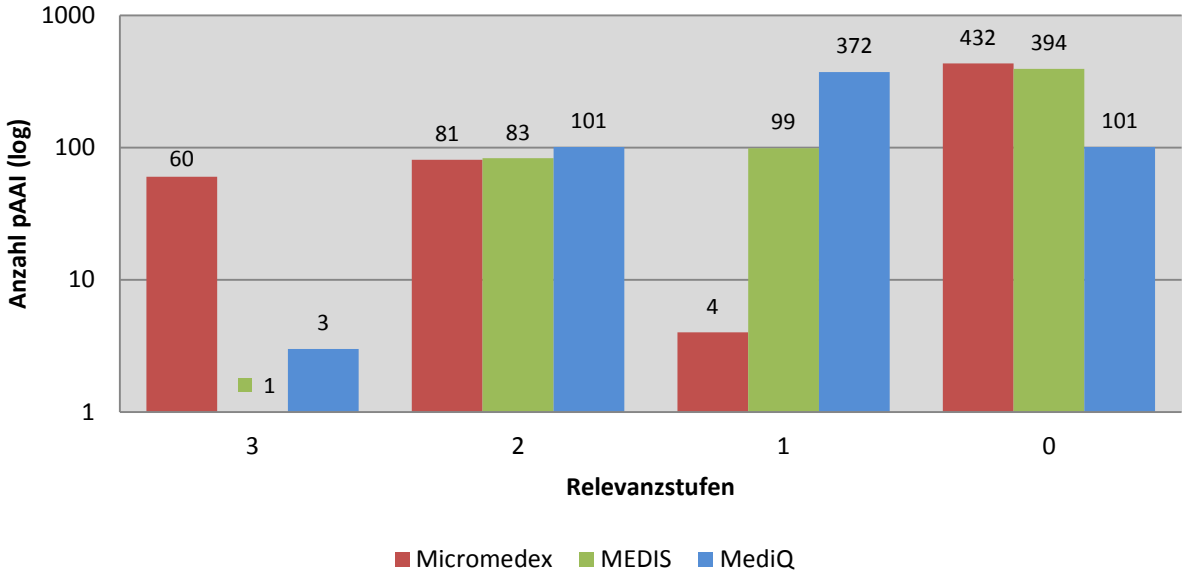



**Abbildung 17: Anzahlen pAAI/Relevanzstufe der einzelnen Datenbanken zum Zeitpunkt Aufnahme**

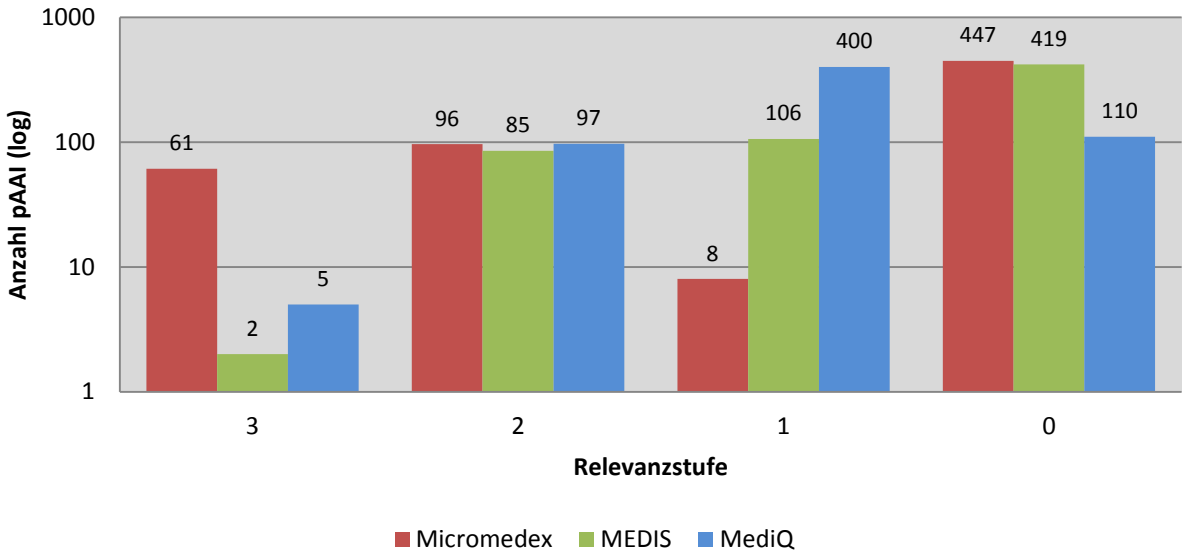



**Abbildung 18: Anzahlen pAAI/Relevanzstufe der einzelnen Datenbanken zum Zeitpunkt Entlassung**

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die drei Interaktionsdatenbanken sehr unterschiedliche Ergebnisse bezüglich ihrer Treffer und auch in der Beurteilung der Relevanz dieser ermittelten pAAI erzielten.

Nur 57 potentielle Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen am Aufnahmetag und 55 am Entlassungstag wurden von allen drei Datenbanken erfasst. Das entspricht einer Rate von nur 9,9% bzw. 9% (Tabelle 39).

| | **Aufnahme** | | | | **Entlassung** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **gesamt** | **MM** | **MS** | **MQ** | **gesamt** | **MM** | **MS** | **MQ** |
| **alle 3 Datenbanken** | 57 | 57 | 57 | 57 | 55 | 55 | 55 | 55 |
| **2 Datenbanken** | 113 | 20 | 20 | | 138 | 34 | 34 | |
| | | 38 | | 38 | | 41 | | 41 |
| | | | 55 | 55 | | | 63 | 63 |
| **1 Datenbank** | 407 | 30 | 51 | 326 | 419 | 35 | 41 | 343 |
| **Gesamt** | 577 | 145 | 183 | 476 | 612 | 165 | 193 | 502 |

*MM* Micromedex®; *MS* MEDIS®; *MQ* MediQ®

**Tabelle 39: Konkordanz der Datenbanken bezüglich des Vorhandenseins einer pAAI**

Betrachtet man nun zusätzlich die Beurteilung des Schweregrads von potentiellen Interaktionen, so ergaben sich am Aufnahmetag nur 6 Übereinstimmungen von den 57 und am Tag der Entlassung nur 5 Treffer von den 55 gemeinsam erfassten pAAI mit der Relevanzstufe 2. Dabei handelt es sich z.B. um die potentiellen Interaktionen zwischen *ASS* und *Prednisolon* ($N_A$=10 bzw. $N_E$=21) oder auch zwischen dem ACE-Hemmer *Enalapril* und *Trimethoprim* aus dem antibiotischen Kombinationspräparat mit *Sulfametrol* ($N_A$=8 bzw. $N_E$=5). Nur drei potentielle Interaktionen werden von allen Datenbanken als nicht klinisch relevant eingestuft und keine Wechselwirkung wird bei den Interaktionschecks gemeinsam als lebensbedrohliche oder kontraindizierte Kombination beurteilt (Tabelle 40).

| | **Aufnahme** | | | | **Entlassung** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **gesamt** | **MM** | **MS** | **MQ** | **gesamt** | **MM** | **MS** | **MQ** |
| **alle 3 Datenbanken** | **7** | | | | **8** | | | |
| *Relevanz 3* | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| *Relevanz 2* | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| *Relevanz 1* | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| **2 Datenbanken** | **85** | | | | **94** | | | |
| *Relevanz 3* | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | |
| | 1 | 1 | | 1 | 2 | 2 | | 2 |
| | 0 | | 0 | 0 | 2 | | 2 | 2 |
| *Relevanz 2* | 16 | 16 | 16 | | 20 | 20 | 20 | |
| | 4 | 4 | | 4 | 5 | 5 | | 5 |
| | 21 | | 21 | 21 | 20 | | 20 | 20 |
| *Relevanz 1* | 0 | 0 | 0 | | 1 | 1 | 1 | |
| | 2 | 2 | | 2 | 1 | 1 | | 1 |
| | 41 | | 41 | 41 | 43 | | 43 | 43 |
| **1 Datenbank** | **613** | | | | **648** | | | |
| *Relevanz 3* | 62 | 59 | 1 | 2 | 60 | 59 | 0 | 1 |
| *Relevanz 2* | 165 | 55 | 40 | 70 | 173 | 66 | 40 | 67 |
| *Relevanz 1* | 386 | 1 | 57 | 328 | 415 | 3 | 59 | 353 |
| **gesamt** | **705** | **145** | **183** | **476** | **750** | **165** | **193** | **502** |

*MM* Micromedex®2.0; *MS* MEDIS®; *MQ* MediQ®

**Tabelle 40: Konkordanz der Datenbanken bezüglich der Beurteilung des Schweregrads**

Da *Micromedex®2.0* eine amerikanische Datenbank ist, wurden zahlreiche Arzneistoffe (insgesamt 29) z.B. aufgrund einer Nicht-Zulassung in Amerika bei der Ermittlung der Interaktionen nicht erkannt. Dabei handelt es sich vorwiegend um Arzneistoffe wie z.B. *Sulfametrol*, *Nitrendipin*, *Metamizol*, die zwei Imidazolin-Rezeptor-Agonisten *Moxonidin* und *Rilmenidin* sowie auch *Nicorandil* und *Phenprocoumon*.

*MediQ®* wies für insgesamt 8 Wirkstoffe keine Einträge auf. Hier handelt es sich vorwiegend um *Sulfametrol*, *Thymoglobuline* und Arzneistoffe aus der Gruppe B05AX, wie *Glukose-1-Phosphat* oder *Natriumphosphat*. *MEDIS®* lieferte für insgesamt 5 Arzneistoffe (z.B. *Dihydralazin* und *Basiliximab*) keine Einträge.

Daraus lässt sich unter anderem auf die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der Anzahl an ermittelten pAAI der einzelnen Datenbanken schließen.

### 7.3.3 Krankenhausaufenthalt und potentielle Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen

Insgesamt stieg die Anzahl der pAAI am Entlassungstag im Vergleich zum Tag der Aufnahme bei 52,9% der Patienten an, während bei 39,4% der Patienten nach dem Aufenthalt die potentiellen Wechselwirkungen reduziert wurden. Bei nur 8 Patienten veränderte sich die Anzahl an potentiellen AAI-Kombinationen nicht.

Der Krankenhausaufenthalt wird durch die Aufenthaltsdauer und die Anzahl der Medikationsänderungen beschrieben. Die folgenden Abbildungen stellen eine Übersicht dar, wie sich die Anzahlen der pAAI pro Patienten vom Transferierungstag bis zum Erhebungszeitpunkt Entlassung veränderten. Aussagen über Zusammenhänge mit der Prävalenz von pAAI können zwar keine getroffen werden, dennoch lässt sich anhand dieser bildlichen Darstellung die zum Teil extremen Veränderungen in der Anzahl an pAAI pro NTX-Patienten veranschaulichen.

#### *7.3.3.1 Aufenthaltsdauer und Anzahl pAAI bei der Entlassung*

Innerhalb einer großen Bandbreite können Änderungen in der Anzahl von potentiellen Wechselwirkungen pro Patienten auftreten. Ersichtlich ist, dass die meisten Transplantierten (N=55), unabhängig von den Aufenthaltsdauer-Kategorien, eher immer mehr potentiellen Interaktionen durch den Krankenhausaufenthalt ausgesetzt waren (Abbildung 19). In der Kategorie 1 (5 bis 18 Tage Aufenthalt) ergab sich die größte Spanne an Änderungen (-15 bis +26 Interaktionen). Bei 6 Personen kam es jedoch zu keiner Änderung in der Anzahl von pAAI.

Die Kategorie 2 (19 bis 32 Tage) – mit den durchschnittlich höchsten Anzahlen von potentiellen Wechselwirkungen am Entlassungstag – ergibt, dass es hier vor allem zu einer Zunahme in der Summe der Interaktionen pro Patienten kam.

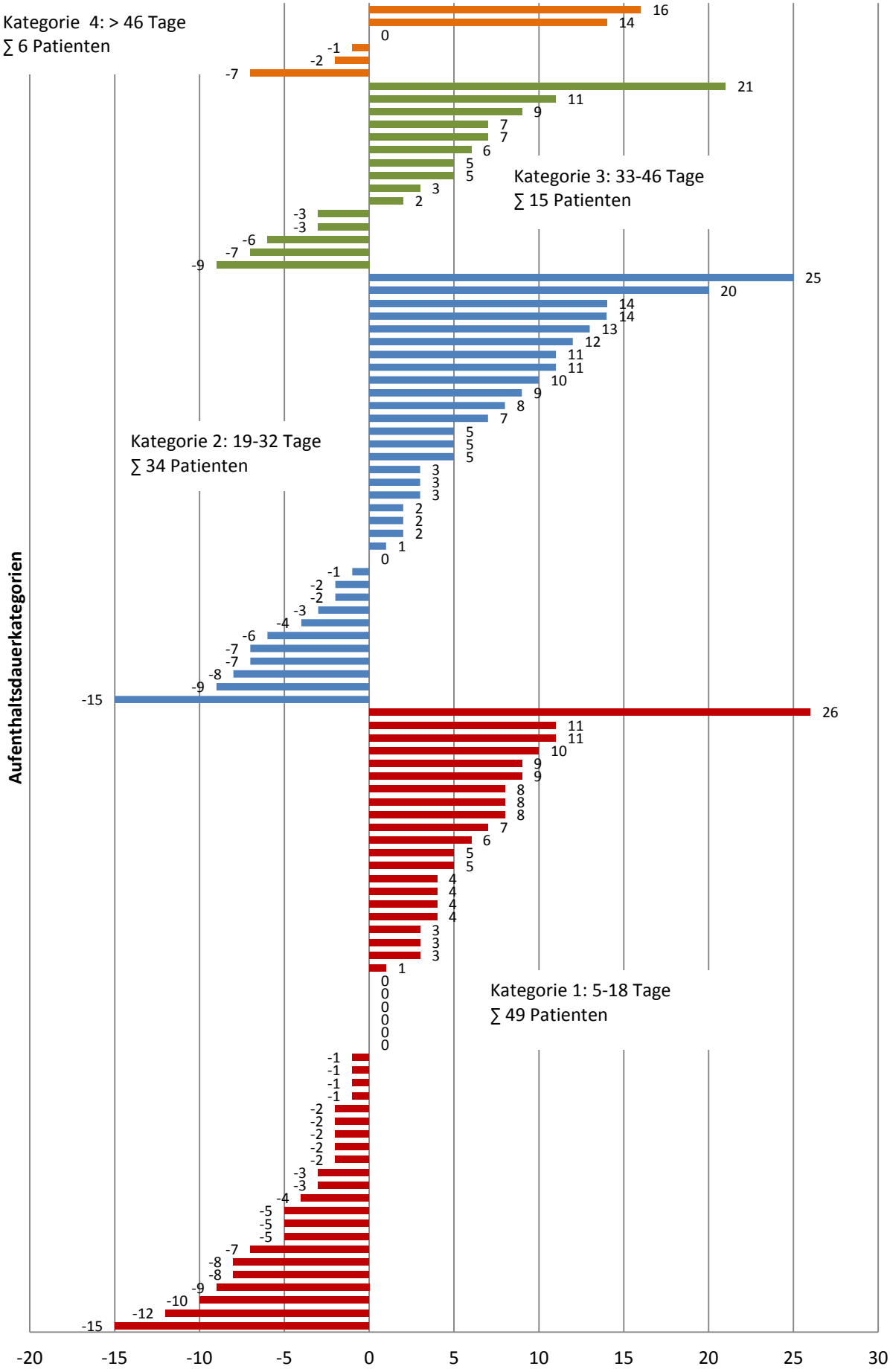



**Abbildung 19: Änderungen in der Anzahl der pAAI/Aufenthaltskategorie**

#### *7.3.3.2 Medikationsänderungen pro Tag und Änderung der Anzahl der pAAI*

Die meisten Patienten (N=64) erhielten 1,2 bis 2,2 Medikationsänderungen pro Tag. Bei 53,1% der Transplantierten stieg die Anzahl der Wechselwirkungen am Entlassungstag um durchschnittlich zusätzliche 7,4 an, während sie bei 28 Personen im Schnitt um 4,3 pAAI verringert wurde. Bei zwei Patienten änderte sich die Summe der potentiellen Interaktionen nicht. Generell kann mittels Abbildung 20 festgestellt werden, dass es in den Kategorien 2 und 3 bei mehr als der Hälfte der Transplantierten eher zu einer Zunahme an pAAI am Entlassungstag kam. Nur in der Kategorie 1 scheint sich das Verhältnis etwa in der Waage zu halten. Hier kam es bei 42,9% der Patienten zu einer Abnahme, bei 38,1% zu einer Zunahme von pAAI und bei vier Transplantierten änderte sich die Anzahl der potentiellen Interaktionen gar nicht. Eventuell lässt sich daraus eine Tendenz erkennen, dass vor allem bei häufigen Medikationsänderungen das Risiko für pAAI steigt.

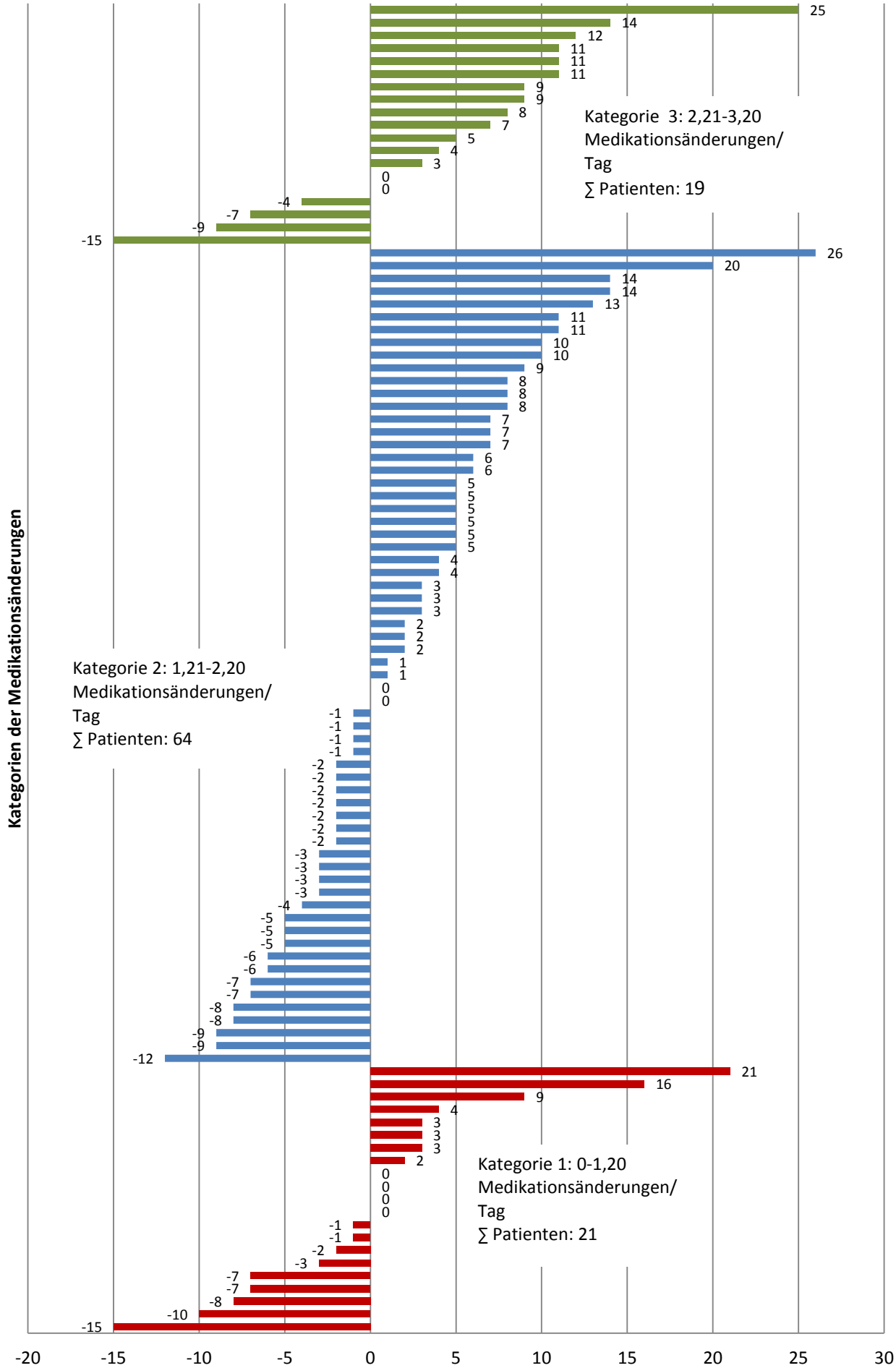



**Abbildung 20: Änderungen in der Anzahl der pAAI/Medikationsänderungs-Kategorie**

### 7.3.4 Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen durch Immunsuppressiva

#### *7.3.4.1 Allgemeine Daten*

Die 151 (26,2% der insgesamt 577 pAAI) durch Immunsuppressiva verursachten potentiellen Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen kamen am Aufnahmetag 1028-mal bei der untersuchten Patientengruppe vor (51,6%, Abbildung 21 und Abbildung 22). Am Entlassungstag erhöhte sich die Anzahl an potentiellen Wechselwirkungen auf 161 (26,3% der insgesamt 612 pAAI). Bezogen auf die Studienpopulation, wurden diese 1152-mal erfasst (51,8%). Das heißt, dass pro Patienten am Transferierungstag 9,9 bzw. bei der Entlassung 11,1 potentielle Interaktionen mit Immunsuppressiva durch die Polymedikation zustande kamen.

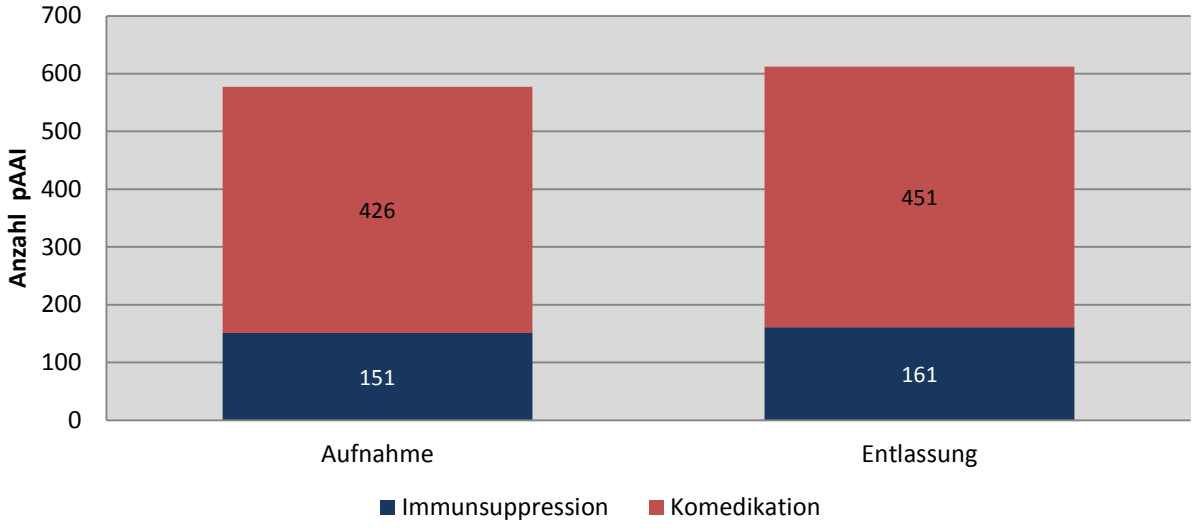



**Abbildung 21: Anzahl an pAAI mit Immunsuppressiva bzw. Arzneistoffen zur Therapie der Komorbiditäten**

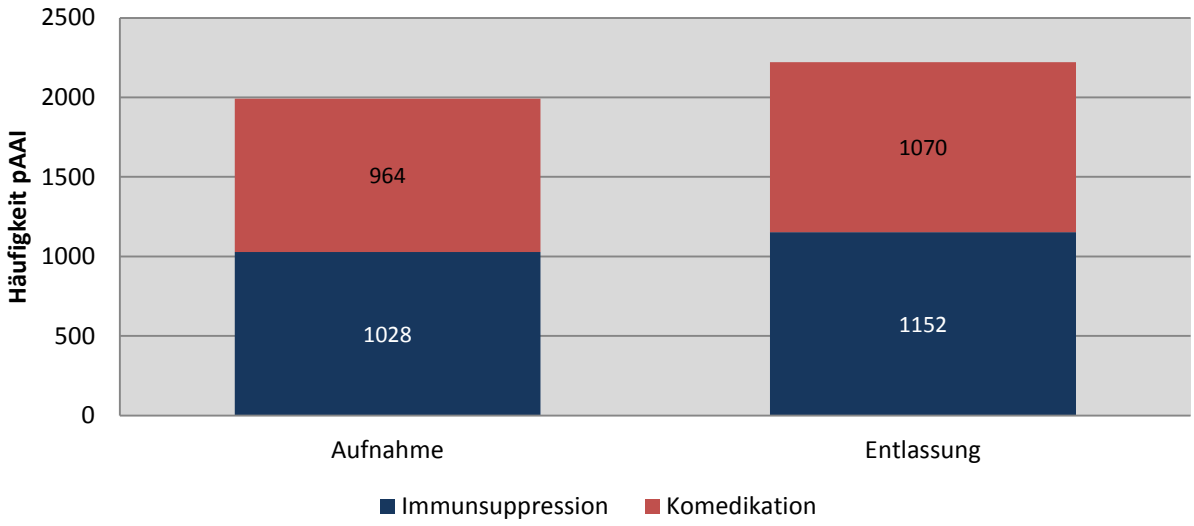



**Abbildung 22: Häufigkeit des Auftretens pAAI mit Immunsuppressiva bzw. Arzneistoffen zur Therapie der Komorbiditäten**

### *7.3.4.2 Konkordanz der Datenbanken*

Die meisten Wechselwirkungen ($A_A$=76,8% bzw. $A_E$=77%) wurden wieder von der Datenbank *MediQ®* ermittelt (Abbildung 23 und Abbildung 24), wobei abermals Interaktionen mit geringer bis keiner klinischen Relevanz mengenmäßig den Großteil bildeten. *Micromedex®2.0* ($A_A$=27,2% bzw. $A_E$=28%) und *MEDIS®* ($A_A$=28,5% bzw. $A_E$=27,3%) erfassten knapp über ein Viertel der Gesamtanzahl von potentiellen Wechselwirkungen an beiden Erhebungszeitpunkten. Auch hier kristallisiert sich heraus, dass *Micromedex®2.0* deutlich mehr Arzneimittel-Interaktionen als potentiell lebensbedrohlich einstufte bzw. gar keine Wechselwirkungen mit geringer oder keiner klinischen Relevanz eruierte.

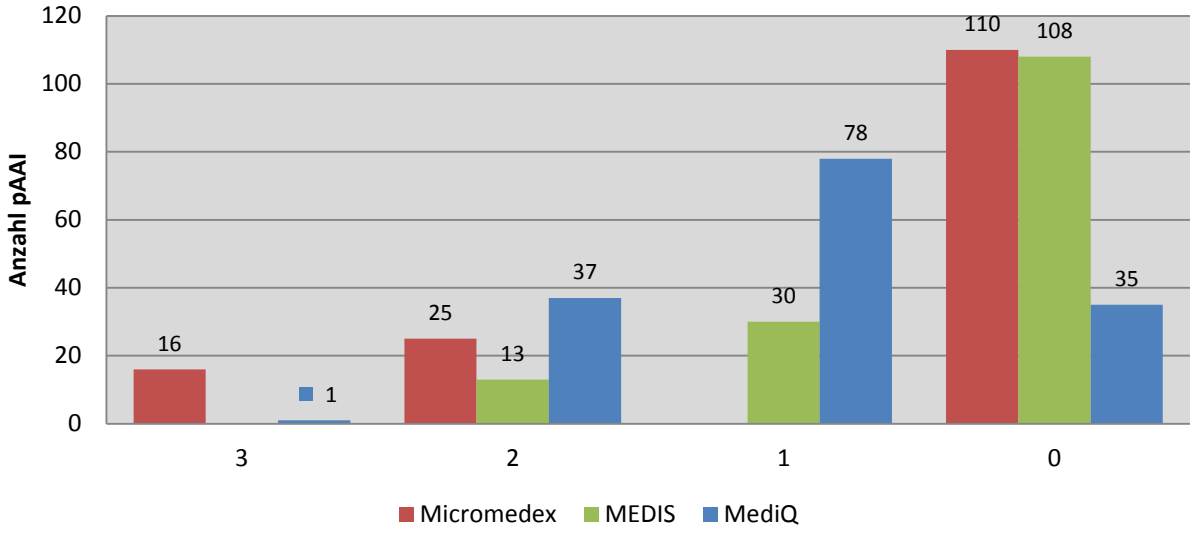



**Abbildung 23: Vergleich der Datenbanken bezüglich der Anzahl der pAAI/Relevanzstufe mit Immunsuppressiva zum Zeitpunkt Aufnahme**

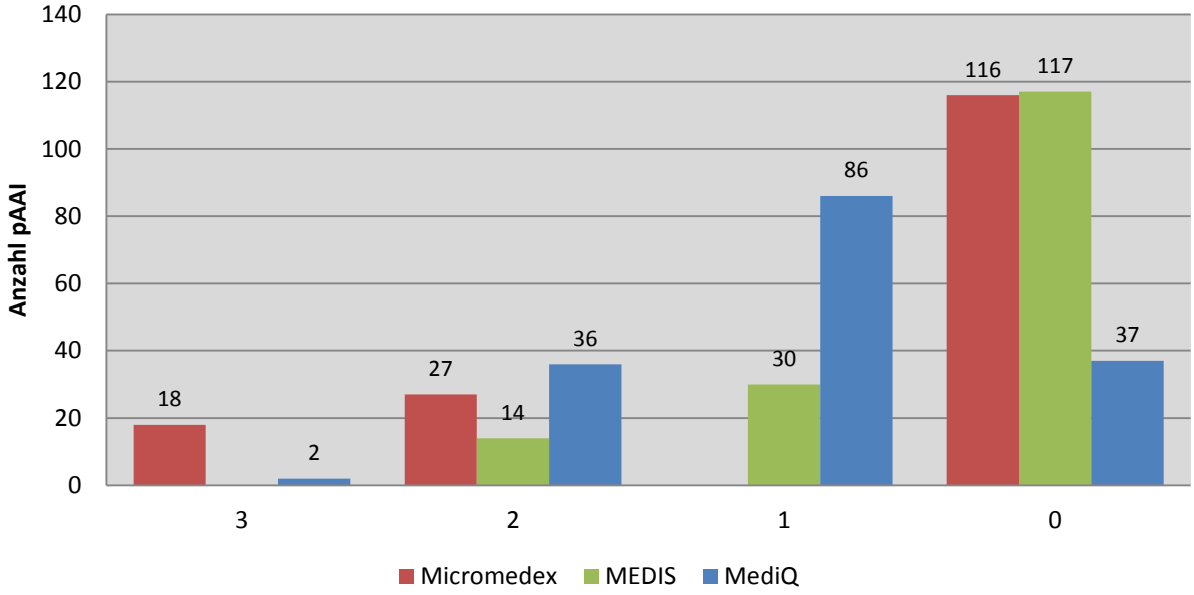



**Abbildung 24: : Vergleich der Datenbanken bezüglich der Anzahl der pAAI/Relevanzstufe mit Immunsuppressiva zum Zeitpunkt Entlassung**

### *7.3.4.3 Verteilung der Immunsuppressiva*

Der größte Anteil an Wechselwirkungen entfiel auf das Glucocorticoid *Prednisolon* (*H02AB06*). Die drei Datenbanken eruierten insgesamt 59 potentielle Interaktionen am Aufnahmetag, die *Prednisolon* als Wechselwirkungspartner aufweisen. Am Entlassungstag stieg die Anzahl auf 68 pAAI. Das Säulendiagramm in der Abbildung 25 zeigt die häufigsten Arzneistoffe der pAAI auf. *L04AA06* bildet die Summe aus den Arzneistoffen *Mycophenolatmofetil* ($N_A$=15 bzw. $N_E$=18) und *Natrium-Mycophenolat* ($N_A$=15 bzw. $N_E$=19).

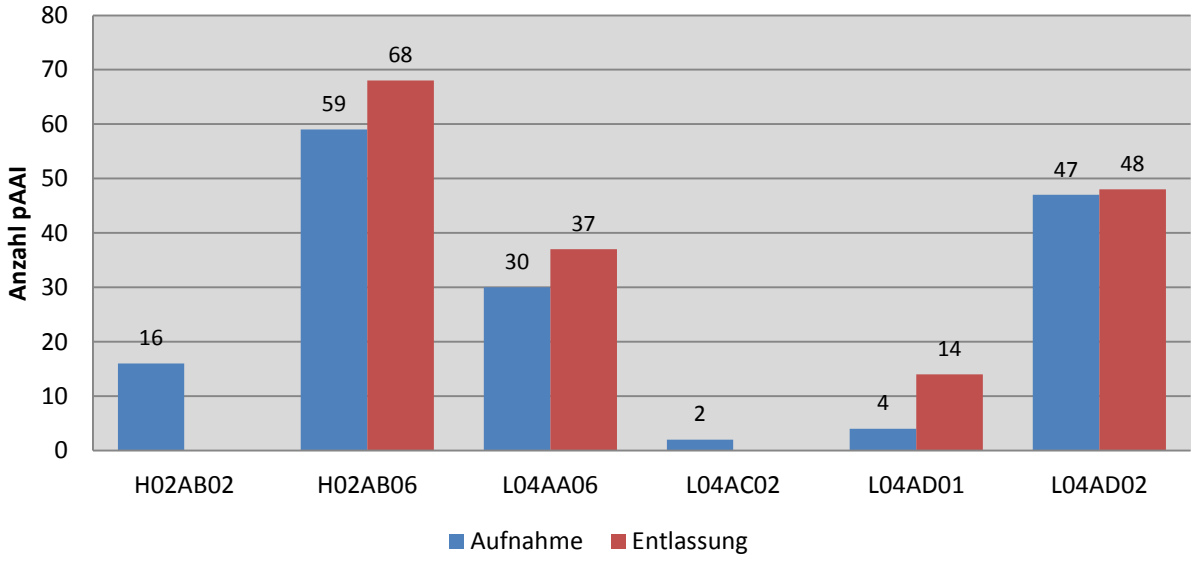



**Abbildung 25: Anzahl an pAAI mit IS-Beteiligung**

Betrachtet man die Häufigkeit der potentiellen Wechselwirkungen der Immunsuppressiva, mit der sie im Patientenkollektiv auftraten ($N_A$=1028 bzw. $N_E$=1152), ergeben sich folgende Ergebnisse:

Bei den meisten Patienten kam es am Transferierungstag zu einer potentiellen Arzneimittel-Interaktion mit dem Immunsuppressivum *Tacrolimus* ($N_A$=497). Somit stellt der Calcineurin-Inhibitor mit einem Anteil von 48,3% den Arzneistoff mit größtem Interaktionspotential dar. Häufig ist eine potentiell klinisch relevante Kombination der beiden Immunsuppressiva *Tacrolimus* und *Prednisolon*, die über das CYP3A4 interagieren ($N_A$=64 bzw $N_E$=96) bzw. eine Kombination mit einem Mycophenolsäure-Derivat ($N_A$=97 bzw. $N_E$=95).

Es kam z.B. an beiden Beobachtungszeitpunkten 93-mal zum Auftreten einer potentiellen nephrotoxischen Wechselwirkungskombination zwischen *Sulfametrol* und *Trimethoprim* mit *Tacrolimus*. Die übrige Kombination ergibt sich durch die gemeinsame Gabe mit dem seltener verabreichten *Ciclosporin A*. Das entspricht einem Vorkommen des Kombinationspräparats

*Sulfametrol* und *Trimethoprim* von 9,1% an der Grundgesamtheit aller Immunsuppressiva-Wechselwirkungen am Aufnahmetag. Weitere Interaktionspartner der Calcineurin-Inhibitoren sind *Insulin* und der Thrombozytenaggregationshemmer *Acetylsalicylsäure*.

Während am Aufnahmetag *Prednisolon* mit 31,6% der Grundgesamtheit des Auftretens der pAAI vorkam, stieg am Entlassungstag der Anteil auf 43% an und entspricht somit der Häufigkeit des Vorkommens von *Tacrolimus*. Das liegt unter anderem daran, dass parenterales *Dexamethason* (H02AB02) nur am Aufnahmetag zur Therapie zum Einsatz kam und im Laufe des Krankenhausaufenthalts auf orales Prednisolon gewechselt wurde. Neben *Tacrolimus* bilden die Interaktionspartner der Glucocorticoide z.B. *Enoxaparin* ($N_A$=43 bzw. $N_E$=55), *Insulin* ($N_A$=54 bzw. $N_E$=34), das Schleifendiuretikum *Furosemid* ($N_A$ =27 bzw. $N_E$=23) oder auch der Kalziumkanalblocker *Amlodipin* ($N_A$ =21 bzw. $N_E$=36).

Mycophenolsäure-Derivate waren an 30,8% der insgesamt 1028 am Aufnahmetag detektierten potentiellen Wechselwirkungen beteiligt. Am Entlassungstag bildeten sie mit 28,9% etwas mehr als ein Viertel der vorkommenden pAAI der Immunsuppressiva.
*Valganciclovir* interagiert mit Mycophenolsäure-Derivaten ($N_A$=89 bzw. $N_E$=87) und führt zu einer potentiell klinisch relevanten Wechselwirkung aufgrund einer Konkurrenz bei der renalen Ausscheidung.
Für die Kombination des Protonenpumpeninhibitors *Pantoprazol* mit einem Mycophenolsäure-Derivat generierten die Datenbanken am Aufnahmetag 85 bzw. bei der Entlassung 90 Interaktions-Alarme.

Am Entlassungstag stieg auch die Häufigkeit für das Auftreten von potentiellen Interaktionen mit magnesiumhaltigen Arzneimitteln an. Diese Arzneispezialitäten interagieren potentiell mit Mycophenolsäure-Derivaten ($N_E$=16) und *Tacrolimus* ($N_E$=16).

Die häufigsten Arzneistoffe mit Interaktionspotential mit Immunsuppressiva sind in Tabelle 41 aufgelistet:

| | | AUFNAHME | | ENTLASSUNG | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **AZS** | **Auftreten (N)** | **Verteilung (%)** | **Auftreten (N)** | **Verteilung (%)** |
| **IS** | Tacrolimus | 497 | 48,3 | 495 | 43,0 |
| | Prednisolon | 325 | 31,6 | 496 | 43,1 |
| | Mycophenolsäure-Derivat | 317 | 30,8 | 333 | 28,9 |
| | Dexamethason | 80 | 7,8 | 0 | 0 |
| | Basiliximab | 6 | 0,6 | 0 | 0 |
| | Ciclosporin | 4 | 0,4 | 27 | 2,3 |
| **pIA-Partner** | Sulfametrol/Trimethoprim | 94 | 9,1 | 94 | 8,2 |
| | Valganciclovir | 89 | 8,7 | 87 | 7,6 |
| | Insulin | 86 | 8,4 | 107 | 9,3 |
| | Pantoprazol | 85 | 8,3 | 90 | 7,8 |
| | Enoxaparin | 43 | 4,2 | 55 | 4,8 |
| | Amlodipin | 34 | 3,3 | 38 | 3,3 |
| | Furosemid | 30 | 2,9 | 28 | 2,4 |
| | ASS | 25 | 2,4 | 42 | 3,6 |
| | Esomeprazol | 18 | 1,8 | 15 | 1,5 |
| | Enalapril | 17 | 1,7 | 10 | 1,0 |
| | Nitrendipin | 8 | 0,7 | 35 | 3,0 |
| | Mg-Kombi | 0 | 0,0 | 32 | 2,8 |

*IS* Immunsuppressivum*; pIA* potentielle Interaktion

**Tabelle 41: Häufigkeiten des Auftretens von pAAI mit IS**

### 7.3.5 Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen durch die Therapie der Komorbiditäten

Wie Abbildung 21 und Abbildung 22 zeigen, traten die restlichen 73,8% der 577 pAAI am Transferierungstag insgesamt 964-mal auf und sie kamen durch die Therapie der Komorbiditäten zustande. Eine ähnliche Verteilung spiegelt der Entlassungstag wider. Auch hier entfallen 73,7% der 612 pAAI auf Wechselwirkungen, die durch die Therapien mit Arzneistoffen für die weiteren Erkrankungen notwendig waren. Diese pAAI wurden insgesamt 1070-mal im Patientenkollektiv eruiert.

Tabelle 42 zeigt die Prävalenzen der häufigsten pAAI der einzelnen Hauptgruppen auf:

| | | | Aufnahme | | Entlassung | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **anatom. HG** | **AZS 1** | **AZS 2** | **Patienten (N)** | **Verteilung (%)** | **Patienten (N)** | **Verteilung (%)** |
| **C** | High-ceiling-Diuretika | Sulfonamid und Trimethoprim | 29 | 27,9 | 21 | 20,2 |
| | | Insulin | 18 | 17,3 | 18 | 17,3 |
| | Alpha-Betablocker | Dihydropyridin-Derivate | 25 | 24,0 | 38 | 36,5 |
| | | Insulin | 15 | 14,4 | 26 | 25,0 |
| | | Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten | 14 | 13,5 | 19 | 18,3 |
| | Dihydropyridin-Derivate | Selektive Betablocker | 16 | 15,4 | 19 | 18,3 |
| | | High-ceiling-Diuretika | 11 | 10,6 | 17 | 16,3 |
| | ACE-Hemmer | Sulfonamid und Trimethoprim | 22 | 21,2 | 16 | 15,4 |
| | | Dihydropyridin-Derivate | 15 | 14,4 | 14 | 13,5 |
| | | Insulin | 13 | 12,5 | 11 | 10,6 |
| **J** | Sulfonamid und Trimethoprim | direkt wirkende Virustatika | 87 | 83,7 | 85 | 81,7 |
| **A** | **Insulin und Analoga** | Selektive Betablocker | 16 | 15,4 | 14 | 13,4 |
| | | **Thrombozyten-aggregations-hemmer exkl. Heparin** | **6** | **5,8** | **20** | **19,2** |
| | Magnesium | Vitamin D und Analoga | 0 | 0 | 10 | 9,6 |
| | | Schilddrüsen-hormone | 0 | 0 | 6 | 5,8 |
| **B** | Heparine | Thrombozyten-aggregations-hemmer exkl. Heparin | 11 | 10,6 | 17 | 16,3 |
| | | Pyrazolone | 9 | 9,0 | 2 | 1,9 |
| | Thrombozyten-aggregations-hemmer exkl. Heparin | Dihydrpyridin-Derivate | 4 | 3,8 | 13 | 12,5 |

*anatom. HG* anatomische Hauptgruppe

**Tabelle 42: Prävalenz häufiger pAAI durch die Therapie der Komorbiditäten**

Am weitaus häufigsten kam es an beiden Erhebungszeitpunkten zu potentiellen Interaktionen mit Arzneispezialitäten aus der anatomischen Hauptgruppe *C* (Abbildung 26). Sie waren am Aufnahmetag an 90,1% bzw. am Entlassungstag an 83% der gesamten potentiellen Interaktionen durch die Komedikation beteiligt.

Betablocker bildeten die größte Gruppe. Mit 241 bzw. 262 potentiellen Interaktionen waren sie an beiden Erhebungszeitpunkten für etwa ein Viertel der Wechselwirkungen mit Mitteln zur Therapie des kardiovaskulären Systems verantwortlich. Genauer betrachtet handelte es sich vorwiegend um den Alpha- und Betablocker *Carvedilol* und die selektiven Betablocker, wie z.B. *Bisoprolol* und *Nebivolol*.

Bei Medikamenten mit Wirkung auf das *Renin-Angiotensin*-Aldosteron-*System* (RAAS) sank die Häufigkeit von pAAI am Entlassungstag von 21,7% auf 13,7% der Hauptgruppe *C*. Vor allem die ACE-Hemmer *Enalapril*, *Ramipril* und *Lisinopril* waren für die Wechselwirkungen verantwortlich. Auch High-ceiling-Diuretika, hier vor allem *Furosemid*, waren mit einer Inzidenz von 17,1% (A) bzw. 16,9% (E) an pAAI beteiligt.

Mit einem Anteil von 16% am Tag der Transferierung bzw. 19,6% am Entlassungstag an der Hauptgruppe *C* waren auch Dihydropyridin-Derivate, hier vor allem *Amlodipin*, häufig an den ermittelten Wechselwirkungen beteiligt.

Die Verschreibung von AZS zur Therapie des alimentären Systems und des Stoffwechsels bedingte am Entlassungstag einen Anstieg an pAAI auf 28% und diese Arzneispezialitäten stellen somit die zweithäufigste Gruppe dar, die an den potentiellen Interaktionen involviert sind, während am Aufnahmetag noch Antiinfektiva für systemische Gabe und Mittel für das Nervensystem am meisten für Wechselwirkungen verantwortlich waren.

An beiden Erhebungszeitpunkten war vor allem *Insulin* für die weitaus meisten Wechselwirkungsmeldungen verantwortlich ($N_A$=128 bzw. $N_E$=191). Am Entlassungstag kam es durch die vermehrte Gabe von magnesiumhaltigen Arzneimitteln zu zusätzlichen Interaktionsmöglichkeiten. Auch Protonenpumpenhemmer, vor allem *Pantoprazol*, sind hier zu erwähnen.

Der Inzidenz an pAAI durch die Komedikation mit Arzneimittel der Hauptgruppe *J* sank am Entlassungstag ebenfalls um 5,3%. Für beide Erhebungszeitpunkte gilt, dass den größten Anteil in dieser Gruppe die Antibiotika ausmachten. Auch hier wurden wieder viele chemische Subgruppen verabreicht ($N_A$=11 bzw. $N_E$=12). Den Hauptanteil bildete aber die Kombination *Sulfametrol* und *Trimethoprim*, die zur antiinfektiven Prophylaxe an nahezu alle Patienten verabreicht wurde. Es kommt hier hauptsächlich zu einer potentiellen Wechselwirkung mit *Valganciclovir*, das für 98,8% der Wechselwirkungen mit Virustatika verantwortlich ist.

Der Anteil der Mittel für das *Nervensystem* sank am Entlassungstag von 23,5% auf 17,9% der gesamten potentiellen Interaktionen. Diese Gruppe teilt sich in viele chemische Subgruppen

($N_A$=31 bzw. $N_E$=30), die teilweise sehr selten verabreicht wurden. Die meisten Interaktionen lieferte die Kombination von anderen Antidepressiva (*N06AX*) – wie z.B. deren gemeinsame Verabreichung mit *Carvedilol* – und die von selektiven Serotonin Reuptake-Hemmern (*A06AB*), wie z.B. deren Kombination mit *Insulin* oder Heparinen bzw. Thrombozytenaggregationshemmern.

Betrachtet man die Hauptgruppe *B*, so überwiegen in dieser Kategorie vor allem die potentiellen Interaktionen, die durch die Kombination von Heparinen und Thrombozytenaggregationshemmern zustande kamen. Insbesondere die Häufigkeit von Interaktionen mit *ASS* stieg am Entlassungstag stark an, nämlich von 60 auf 109 potentielle Wechselwirkungen.

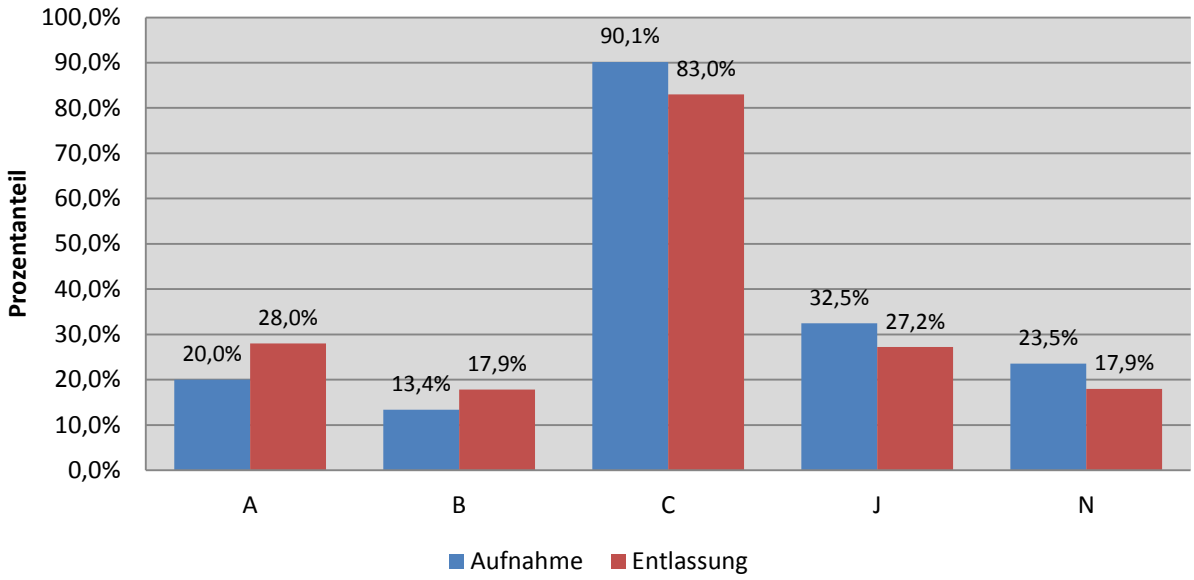



**Abbildung 26: Häufigkeit des Auftretens von pAAI durch die Therapie der Komorbiditäten**

### 7.3.6 Risikobeurteilte Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen

Um die häufigsten und relevantesten potentiellen Wechselwirkungen zu ermitteln, wurde eine Risikobeurteilung durchgeführt. Durch die Generierung eines Rankings konnten die TOP-Interaktionen für die Studienpopulation berechnet werden. So konnten auch die selten aufgetretenen kontraindizierten bzw. lebensgefährlichen potentiellen Wechselwirkungen bewertet oder auch potentielle Wechselwirkungen erfasst werden, die teilweise nur von einer Datenbank ermittelt wurden. Eine Auflistung der als kontraindiziert und lebensgefährlich definierten Interaktionen liefert Tabelle 43. Darin werden auch die erhaltenen Informationen aus den Datenbanken zusammengefasst.

| AZS 1 | AZS 2 | Zeitpunkt & Anzahl ($N_{A/E}$) | MM | MS | MQ | Art der WW | klinische Relevanz | Erkennbarkeit | Maßnahme |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tacrolimus | Ziprasidon | A/E<br>1/1 | **CI** | | 2 | PD (PK)<br>additive QT-Verlängerung | k.A. | k.A. | MM: Kombination kontraindiziert<br>MQ: vorsichtig kombinieren |
| Diphenhydramin | Sotalol | A<br>1/0 | | **S** | | PD<br>additive QT-Verlängerung bis hin zu Torsades de pointes | dosisabhängiger Effekt<br>klinische Symptome wie Schwindel und Ohnmacht können auftreten | Überwachung durch: EKG, Serum-Kalium, Beachtung der klinischen Symptome: Schwindel. Ohnmacht, Erbrechen, Durchfall (Elektrolytstörungen) | Unvermeidbar: → niedrigste wirksame Dosis; bei QT-Verlängerung absetzen, Lakritze vermeiden<br>Risikofaktoren: vorbestehende Herzerkrankungen, Bradykardie, angeborenes QT-Syndrom, höheres Alter, Frauen, hohe Dosis, Hypokaliämie (Cave: Diuretika, Diarrhoe, Erbrechen), Hypomagnesiämie<br>**risikoärmere Alternativen: Cetirizin, Loratadin** |
| Carvedilol | Fenoterol | A<br>1/0 | | M | **3** | PD<br>antagonistische Wirkungen der nicht-selektiven Beta-Blocker | Dyspnoe und Asthmaanfälle können auftreten | Beachtung der klinischen Symptomatik | MS: bei Asthma & COPD dürfen nicht-selektive Blocker nicht angewendet werden (Cave: Augenzubereitungen 80% Resorption), **Ausnahme Carvedilol bei COPD**, engmaschige Kontrolle bei Behandlungsbeginn & Einstellung, bei Bronchospasmen Dosis-Verringerung<br>**Alternativen: kardioselektive Betablocker, Antihypertonika/Koronartherapeutika**<br>MQ: Kombination in der Regel kontraindiziert |
| Amiodaron | Tacrolimus | A/E<br>1/3 | MA | L | **3** | PK und PD<br>gegenseitige CYP3A4-Hemmung & additive QT-Verlängerung | MS:CyA Clearance um 50% reduziert<br>MM & MS & MQ: klinische Symptome einer QT-Verlängerung | TDM, EKG<br>Beachtung der klinischen Symptomatik | MM: Tacrolimus dem Plasmaspiegel anpassen; QT-Intervall beobachten<br>MS: CyA Vollblutkonzentrationen überwachen; ev. Dosis reduzieren – gilt auch für Tacrolimus und Sirolimus<br>**Cave: lange HWZ von Amiodaron – IS-Dosen nur allmählich & bei Bedarf wieder erhöhen**<br>MQ: Kombination unvermeidbar - nur durch erfahrene Spezialisten |

**Tabelle 43: Seltene, aber schwerwiegende pAAI**

| AZS 1 | AZS 2 | Zeitpunkt & Anzahl ($N_{A/E}$) | MM | MS | MQ | Art der WW | klinische Relevanz | Erkennbarkeit | Maßnahme |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Carvedilol | Tiotropium-bromid | A/E<br>1/2 | | | **3** | PD<br>bronchospastische Wirkung des unselektiven Betablockers | Bronchospasmus bzw. Atemnot | k.A. | unvermeidbar: geringste wirksame Dosis von Carvedilol |
| Bupropion | Linezolid | E<br>0/1 | **CI** | M | | PD<br>additive noradrengere Wirkung wegen Wiederaufnahme-Hemmung von Noradrenalin/ Dopamin und MAO-Hemmung durch Linezolid | Blutdruckanstieg und Tachykardie | k.A. | MM: Bupropion nicht gleichzeitig anwenden, min. 14 Tage Pause zwischen MAO-Hemmer & Bupropion<br>MS: Bupropion vorsichtshalber nicht gleichzeitig anwenden, min. 14 Tage Pause zwischen irreversiblen MAO-Hemmer & Bupropion bzw. 24h bei reversiblen Hemmern; irreversible MAO-B-Hemmer (Selegilin & Rasagilin) interagieren wahrscheinlich nur bei Überdosierung (Verlust der Selektivität) |
| Escitalopram | Metoclopramid | E<br>0/1 | **CI** | M | | PD<br>additives Risiko für seltene NW beider Substanzen | extrapyramidal-motorische Störungen bis hin zu Serotonin-Syndrom in Einzelfällen berichtet | Beachtung der klinischen Symptome: Dystonie bzw. Konfusion, Schwitzen, Fieber, Blutdruck-schwankungen, neuromuskuläre Störungen | MM und MS: gleichzeitige Anwendung möglich bei Beachtung der klinischen Symptome; bei Auftreten von Komplikationen Metoclopramid absetzen; intramuskuläres Diphenhydramin gegen extrapyramidale Störungen |
| Amiodaron | Escitalopram | E<br>0/1 | | **S** | **3** | PD<br>additive QT-Verlängerung, Herzrhythmus-störungen bzw. Torsades de pointes | dosisabhängiger Effekt<br>klinische Symptome wie Schwindel, Ohnmacht, Kammerflimmern und Herzstillstand | EKG, Serum-Elektrolyte (v.a. Kalium)<br>Beachtung der klinischen Symptome: Schwindel, Ohn-macht, Erbrechen, Durchfall (Elektrolytstörungen) | MS und MQ: Kombination mit Antiarrhythmika vermeiden (Inzidenz für Torsades de pointes stark erhöht) unvermeidbar: niedrigste Dosis & bei QT-Verlängerung absetzen, Lakritze vermeiden<br>Risikofaktoren s.o. |

**Tabelle 43: seltene, aber schwerwiegende pAAI (Fortsetzung)**

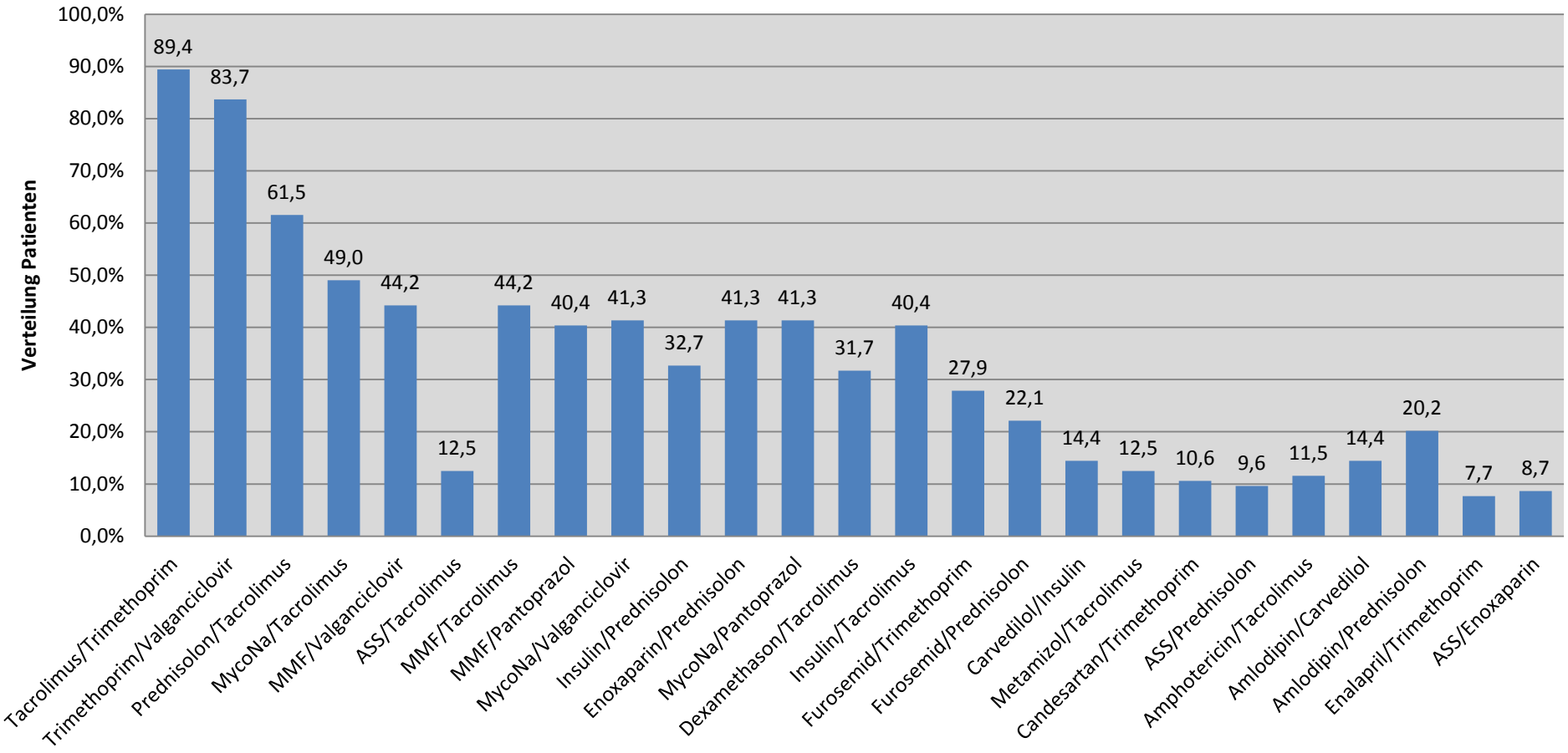
| AZS 1 | AZS 2 | Zeitpunkt & Anzahl ($N_{A/E}$) | MM | MS | MQ | Art der WW | klinische Relevanz | Erkennbarkeit | Maßnahme |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Amiodaron | Indapamid | E<br>0/1 | | **S** | **3** | PD<br>Indapamid führt zu Hypokaliämie<br>additive QT-Verlängerung, Herzrhythmusstörungen bzw. Torsades de pointes | dosisabhängiger Effekt<br>klinische Symptome wie Schwindel, Ohnmacht, Kammerflimmern und Herzstillstand | EKG, Serum-Elektrolyte (v.a. Kalium)<br>Beachtung der klinischen Symptome: Schwindel, Ohnmacht, Erbrechen, Durchfall (Elektrolytstörungen) | Kombination mit Antiarrhythmika vermeiden (Inzidenz für Torsades de pointes stark erhöht)<br>unvermeidbar: niedrigste Dosis & bei QT-Verlängerung absetzen, Lakritze vermeiden<br>Risikofaktoren s.o. |
| Erythromycin | Tacrolimus | E<br>0/1 | MA | M | **3** | PK und PD<br>CYP3A4-Hemmung durch Erythromycin und additive QT-Verlängerung | verstärkte Wirkung der IS innerhalb weniger Tage möglich<br>klinische Symptome: Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, verminderte Nierenfunktion, neurologische Störungen (Tremor, Schlaflosigkeit, Aphasie), Hyperglykämie | TDM, EKG, Überwachung der Nierenfunktion | IS-Dosis dem Plasmaspiegel anpassen<br>MQ: **Alternative: Azithromycin** |

*k.A*. keine Angabe; *HWZ* Halbwertszeit; *PD* pharmakodynamisch; *PK* pharmakokinetisch

**Tabelle 43: Seltene aber schwerwiegende pAAI (Fortsetzung)**

### *7.3.6.1 Die TOP 25 Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen zum Zeitpunkt Aufnahme*

Abbildung 27 listet die Top 25 der potentiellen Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen auf, die durch Ranking ermittelt worden sind. Die Reihenfolge des Rankings folgt von links nach rechts. Die Anteile beziehen sich auf die Studienpopulation.

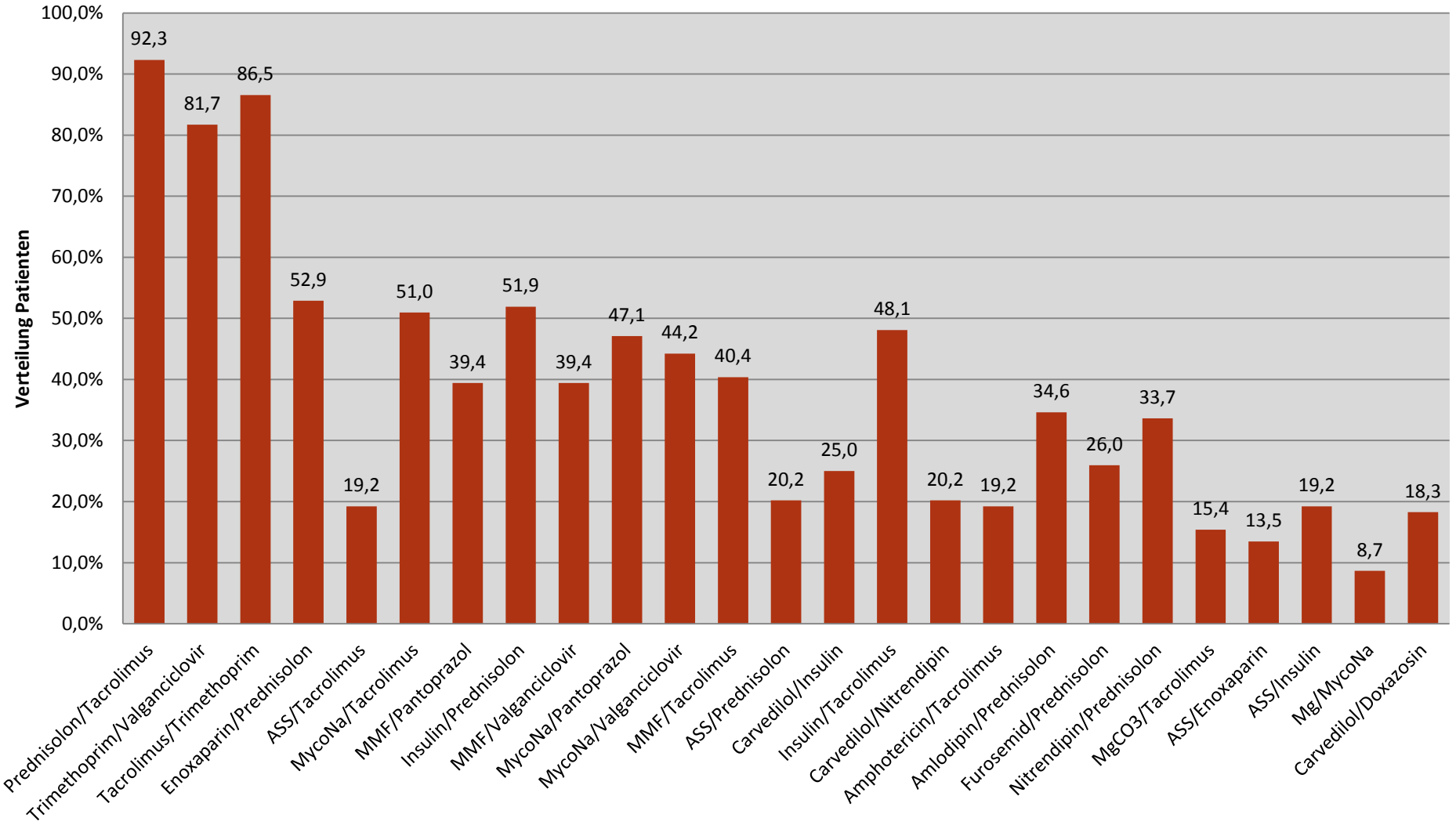



*MycoNa* Natrium-Mycophenolat

**Abbildung 27: Prävalenz der durch Risikobeurteilung gerankten pAAI zum Zeitpunkt Aufnahme**

### *7.3.6.2 Die TOP 25 Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen zum Zeitpunkt Entlassung*

Abbildung 28 zeigt die Verteilung der Top 25 pAAI zum Zeitpunkt Entlassung auf:




*MycoNa* Natrium-Mycophenolat

**Abbildung 28: Prävalenz der durch Risikobeurteilung gerankten pAAI zum Zeitpunkt Entlassung**

### *7.3.6.3 Die TOP 31 Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen – beide Zeitpunkte zusammengefasst*

Insgesamt betrachtet ergeben sich an den beiden Beobachtungszeitpunkten 31 potentielle Interaktionen, die durch die Risikobeurteilung am wichtigsten erscheinen. In der Tabelle 44 werden noch einmal die Schweregrade und Zeitpunkte des Auftretens sowie die Arten und Wirkmechanismen und die klinischen Konsequenzen der einzelnen Interaktionen laut der verwendeten Datenbanken dargestellt:

| AZS 1 | AZS 2 | Zeitpunkt | MM | MS | MQ | Art der WW | klinische Relevanz | Erkennbarkeit | Maßnahme |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Prednisolon** | **FK** | A/E | | 1 | 2 | PK<br>beide beeinflussen CYP3A4-Enzym | ↑ Wirkung des IS (v.a. Kombi mit hochdosierten Steroiden)<br>oder ↓ Wirkung des IS (Erhaltungsdosis der GC) | TDM<br>klinische Symptomatik:<br>zu niedrige IS-Konzentration: Abstoßungsreaktionen<br>zu hohe IS-Konzentration: Nephrotoxizität, Hepatotoxizität, Neurotoxizität | Standardtherapie pNTX<br>Vollblutkonzentration bei Dosisänderungen bzw. Absetzen der GC intensiv überwachen & ggf. Dosis ändern<br>CAVE: längere Anwendung der GC pulmonal & rektal |
| **TMP** | **Valganciclovir** | A/E | | | 2 | PD/PK<br>additive NW & Verringerung der renalen Clearance von Ganciclovir | Myelosuppression, GI NW; PK-Interaktion geringe klinische Relevanz | Blutbildkontrolle | Nutzen-Risiko-Abwägung;<br>zur Infektionsprophylaxe Kombi bereits erfolgreich eingesetzt |
| **FK** | **TMP** | A/E | | 1 | | PD<br>additive Nephro-toxizität | v.a. bei eingeschränkter Nierenfunktion erhöhte Gefahr der Nephrotoxizität (reversibel) | veränderte Nierenfunktion. | Nierenfunktion sollte sorgfältig überwacht werden, da Nierentransplantierte eine Risikogruppe darstellen<br>alternative Antibiotika verwenden |
| **Enoxaparin** | **Prednisolon** | A/E | | | 2 | PD | ↑ &↓ der Wirkung von Enoxaparin und<br>↑ Risiko für gastrointestinale Blutungen bei oraler GC-Therapie | Blutungs-komplikationen (v.a. GI-Blutungen) | Kombination vermeiden bzw. nur bei strenger Indikation anwenden;<br>Blutgerinnung überwachen |

**Tabelle 44: Wirkmechanismen und klinische Relevanzen der TOP 31-pAAI**

| AZS 1 | AZS 2 | Zeit | MM | MS | MQ | Art der WW | klinische Relevanz | Erkennbarkeit | Maßnahmen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ASS** | **FK** | A/E | 3 | | | U | Anurie (↓ PG-Konzentration in der Niere); v.a. aber bei Lebertransplantierten; *bei Verwendung als Thrombozytenaggregations hemmer (niedrige Dosis) klinisch nicht relevant* | verändertes Serum-Kreatinin & Harnleistung | Kontrolle von Serum-Kreatinin & Harnleistung |
| **Na-MPA/ MMF** | **FK** | A/E | | | 2 | PD additive NW ev. PK ↑AUC von FK | Hyperglykämien & Auftreten eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus möglich (reversibel) | Stoffwechselstörungen wie Hyperglykämie bis hin zu Diabetes mellitus | bei Dosisänderung von Na-MPA oder MMF eventuell FK-Konzentration beobachten |
| **MMF** | **Panto-prazol** | A/E | 3 | | 2 | PK ↓ Resorption dr. ↑Magen-pH von MMF | **Transplantatabstoßung & Transplant-Vaskulopathie;** für Na-MPA konnte diese Interaktion nicht nachgewiesen werden | **TDM, Anzeichen einer Abstoßungsreaktion** | **MMF Dosis ggf. erhöhen** |
| **Insulin** | **Predni-solon** | A/E | | 2 | 1 | PD antagonist. Wirkung der GC | dosisabhängig & reversibel; ↑ Insulinbedarf durch GC: Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Steroid-Diabetes bei Prednison/Prednisolon Effekt am stärksten | Glukosekonzentration; $HbA1_C$ | Glukosekonzentration & $HbA1_C$ überwachen Dosis der Antidiabetika anpassen |
| **MMF** | **Valgan-ciclovir** | A/E | 2 | 1 | | PK Konkurrenz bei tubulärer Sekretion PD additiv hämatotoxisch | ↑ Konzentration von Ganciclovir (= aktiver Metabolit) bzw. von MMF bei stark eingeschränkter Nierenfunktion & additiv hämatotoxisch (bei leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz nach Transplantation keine klinisch relevante Interaktion) | Leukopenie, Neutropenie, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe | Dosierungsschema genau einhalten & Valganciclovir-Toxizität muss sorgfältig überwacht werden |

**Tabelle 44: Wirkmechanismen und klinische Relevanzen der TOP 31-pAAI (Fortsetzung)**

| AZS 1 | AZS 2 | Zeit | MM | MS | MQ | Art der WW | klinische Relevanz | Erkennbarkeit | Maßnahmen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Na-MPA** | **Panto-prazol** | A/E | | | 2 | PK<br>↓ Resorption dr. ↑Magen-pH von MMF | Transplantatabstoßung und Transplant-Vaskulopathie; **für Na-MPA konnte diese Interaktion nicht nachgewiesen werden** | TDM,<br>Anzeichen einer Abstoßungsreaktion | MMF Dosis ggf. erhöhen |
| **Na-MPA** | **Valgan-ciclovir** | A/E | | 1 | | PK<br>Konkurrenz bei tubulärer Sekretion | erhöhte Konzentration von Ganciclovir (= aktiver Metabolit) bzw. von MMF bei stark eingeschränkter Nierenfunktion & additiv hämatotoxisch (bei leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz nach Transplantation keine klinisch relevante Interaktion) | Leukopenie,<br>Neutropenie | Dosierungsschema genau einhalten & Valganciclovir-Toxizität muss sorgfältig überwacht werden |
| **ASS** | **Predni-solon** | A/E | 2 | 2 | 2 | PD<br>additive NW<br>PK<br>erhöhte Clearance von ASS | nach 1 Woche bis mehrere Monaten Magenulzera; Magenblutungen (auch bei niedrig dosiertem ASS); ev. ↓ der ASS-Wirkung (erhöhte Ausscheidung von ASS durch GC) | Anzeichen peptische Ulzera, okkultes Blut im Stuhl | PPI zur Prophylaxe<br>Risikofaktoren: Ältere, hohe Dosen, Dauer der Kombination |
| **Dexa-metha-son** | **FK** | A | | 1 | | PK<br>beide beeinflussen CYP3A4-Enzym | ↑ oder↓Wirkung des IS | TDM<br>klinische Symptomatik:<br>zu niedrige IS-Konzentration: Abstoßungsreaktionen<br>zu hohe IS-Konzentration: Nephrotoxizität, Hepatotoxizität, Neurotoxizität | Vollblutkonzentration bei Dosisänderungen bzw. Absetzen der GC intensiv überwachen & ggf. Dosis ändern |

**Tabelle 44: Wirkmechanismen und klinische Relevanzen der TOP 31-pAAI (Fortsetzung)**

| AZS 1 | AZS 2 | Zeit | MM | MS | MQ | Art der WW | klinische Relevanz | Erkennbarkeit | Maßnahmen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Carve-dilol** | **Insulin** | A/E | 2 | 2 | 1 | PD | verstärkte & verlängerte hypoglykämische Wirkung durch nichtselektive Betablocker – Hypoglykämie mit Blutdruckanstieg, Bradykardie & peripheren Durchblutungsstörungen, Manifestation eines Diabetes mellitus jedoch selten | Hypo- bzw. Hyperglykämie, Hypertonie, starkes Schwitzen, andere Warnsymptome (Tremor, Tachykardie, Unruhe, Hungergefühl, Kopfschmerz) können durch Betablocker unterdrückt werden | wenn unvermeidbar Glukosestoffwechsel beobachten, v.a. zu Beginn der Therapie<br>Alternative: kardioselektive Betablocker (Metoprolol, Bisoprolol, Nebivolol,…)<br>CAVE: Propranolol – größtes Interaktionspotential; Augentropfen |
| **Insulin** | **FK** | A/E | | | 1 | PD | erhöhter Insulinbedarf durch länger andauernde CNI-Therapie, Entstehung eine Diabetes mellitus möglich | Blutglukose-konzentration überwachen;<br>CAVE: erhöhte Gefahr der Nephrotoxizität & Anfälligkeit für Infektionen bei immunsupprimierten Diabetikern | Insulin an entsprechenden Bedarf anpassen |
| **Furo-semid** | **TMP** | A | | | 1 | PD | QT-Verlängerung durch Antibiotikum | EKG & klinische Symptomatik beobachten | Risikofaktoren: Alter, angeborenes QT-Syndrom, dekompensierte Herzinsuffizienz, Herzhypertrophie |
| **Carve-dilol** | **Nitren-dipin** | E | | 1 | | PD | additiv blutdrucksenkend & antianginös; geringes Risiko für Hypotonie & Kardiodepression v.a. zu Beginn der Therapie | Blutdruck & Herzleistung überwachen | sichere & wirksame Kombi zur Therapie der Hypertonie<br>CAVE: bei latenter Herzschwäche besteht die Gefahr der Herzinsuffizienz |
| **Ampho-tericin B** | **FK** | A/E | 2 | 1 | | PD | Nierenversagen (additiv nephrotoxisch – wenn systemisch) | | **bei lokaler Anwendung keine relevante Interaktion zu erwarten** |
| **Amlo-dipin** | **Predni-solon** | A/E | | | 1 | PD | ↑ Blutdruck durch mineralcorticoide Wirkung des Prednisolons (↓ Amlodipin-Wirkung) | Blutdruck überwachen | Dosisanpassung des Antihypertensivums |

**Tabelle 44: Wirkmechanismen und klinische Relevanzen der TOP 31-pAAI (Fortsetzung)**

| AZS 1 | AZS 2 | Zeit | MM | MS | MQ | Art der WW | klinische Relevanz | Erkennbarkeit | Maßnahmen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Meta-mizol** | **FK** | A | | | 2 | PK | Metamizol ist ein CYP3A4-Induktor: ↓ der Tacrolimus-Konzentration & additiv nephrotoxisch | k.A. | k.A. |
| **Furo-semid** | **Predni-solon** | A/E | | 1 | 1 | PD | Hypokaliämie durch ↑ (additive) Kaliumausscheidung | Hypokaliämie, ev. Symptomatik: Muskelschwäche, Hyporeflexie, Somnolenz, typ. EKG-Veränderung | Kaliumkonzentration überwachen & **ev. Kalium substituieren**; **GC mit geringerer mineralcorticoider Wirkung wählen (z.B. Dexamethason);** Frauen scheinen häufiger betroffen zu sein |
| **Cande-sartan** | **TMP** | A | | 2 | 2 | PD | Hyperkaliämie (additive ↓ Kaliumsekretion) | Hyperkaliämie, ev. klinische Symptomatik: Parästhesien, Muskelschwäche, Bradykardie, EKG, Veränderungen | Überwachung der Kaliumkonzentration Risikofaktoren: eingeschränkte Nierenfunktion, Ältere |
| **Nitren-dipin** | **Predni-solon** | E | | | 1 | PK | ↑ Blutdruck durch mineralcorticoide Wirkung des Prednisolons (↓ Nitrendipin-Wirkung) | Blutdruck überwachen | Dosisanpassung des Antihypertensivums |
| **Mg** | **FK** | E | 2 | | | PK unklarer Mechanismus | ↑ FK-Blutkonzentrationen | FK-Intoxikationen (Nephrotoxizität, Hyperglykämie, Hyperkaliämie) | Blutkonzentration von FK überwachen |
| **ASS** | **Enoxa-parin** | A/E | 3 | 1 | 2 | PD | Blutungen (additiv gerinnungshemmend) | Blutungs-komplikationen(v.a. GI-Blutungen) | v.a. bei ASS in hohen Dosen ↑ Risiko für Blutungskomplikationen<br>bei einzelnen Indikationen (auch pNTX) ist die Kombination mit niedrig dosiertem ASS empfohlen, ABER Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht umfassend geklärt<br>strenge Überwachung der Laborwerte & klinische Kontrollen |

**Tabelle 44: Wirkmechanismen und klinische Relevanzen der TOP 31-pAAI (Fortsetzung)**

| AZS 1 | AZS 2 | Zeit | MM | MS | MQ | Art der WW | klinische Relevanz | Erkennbarkeit | Maßnahmen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Amlo-dipin** | **Carve-dilol** | A | 2 | 1 | 1 | PD | additiv blutdrucksenkend & antianginös; geringes Risiko für Hypotonie & Kardiodepression v.a. zu Beginn der Therapie | Symptome: Müdigkeit, Schwindel, Palpitationen, GI-Beschwerden | **sichere & wirksame Kombi zur Therapie der Hypertonie**;<br>Blutdruck & Herzleistung überwachen<br>Risikofaktoren für Kardiodepression: vorbestehende Herzinsuffizienz, Arrhythmien, Aortenstenosen |
| **ASS** | **Insulin** | E | 2 | 1 | 1 | PD | Hypoglykämie durch ↑ Insulinfreisetzung; | Hypoglykämie Symptomatik: Tachykardie, Schwitzen und Tremor | **bei niedrig dosiertem ASS sind keine klinischen Effekte zu erwarten**<br>Nierenfunktionskontrollen bei diabetischer Nephropathie |
| **Mg** | **Na-MPA** | E | 3 | 2 | | PK | Na-MPA bzw. MMF wird schlecht resorbiert (Chelatbildung) | TDM<br>Abstoßungsreaktionen aufgrund zu niedriger MPA-Plasma-konzentrationen | **Einhaltung eines zeitlichen Abstands zwischen den beiden Arzneistoffen von 2-3 Stunden bzw. Dosisanpassung** |
| **Enala-pril** | **TMP** | A | 2 | 2 | 2 | PD | Hyperkaliämie (additive Hemmung der Kaliumsekretion; Hemmung der Aldosteronfreisetzung) | ↑ Kalium-Werte<br>Symptomatik: Parästhesien, Muskelschwäche, Bradykardie, EKG-Veränderungen | Kaliumkonzentration überwachen; bei hoher Dosis des Antibiotikums sollten ACE-Hemmer vorübergehend abgesetzt werden<br>Risikofaktoren: eingeschränkte Nierenfunktion, Ältere |
| **Carve-dilol** | **Doxa-zosin** | E | 2 | 1 | 1 | PD | Hypotonie (additiv blutdrucksenkend) & Hemmung der kompensatorischen Steigerung der Herzfrequenz & Herzzeitvolumens durch Betablocker | starker Blutdruckabfall (orthostatisch) mit Schwindel & Kollapsneigung | First-Dose-Effekt des Alphablockers verstärkt, wenn Therapie mit Alphablocker gestartet wird; Einnahme von möglichst niedrigen Dosen & vor dem Schlafengehen ratsam<br>CAVE: Augentropfen |

*WM* Wirkmechanismus*; A* Aufnahme*; E* Entlassung*; PD* pharmakodynamisch*; PK* pharmakokinetisch*; U* unbekannt*;* ↑ Erhöhung/Steigerung*;* ↓ Erniedrigung/Verminderung*; IS* Immunsuppressiva*; TMP* Trimethoprim*; Na-MPA* Natrium-Mycophenolat*; GC* Glucocorticoid*; Mg* Magnesiumsalz*; NW* Nebenwirkung; *k.A*. keine Angabe; *MM Micromedex®; MS MEDIS®; MQ MediQ®*

**Tabelle44: Wirkmechanismen und klinische Relevanzen der TOP 31-pAAI (Fortsetzung)**

# 8 DISKUSSION

## 8.1 REPRÄSENTATIVITÄT UND VERALLGEMEINBARKEIT

Von den ursprünglich 258 nierentransplantierten Patienten konnten nur 40,3% in die Studie eingeschlossen werden. 74% der ausgeschlossenen Patienten wurden nach der Operation meist auf der chirurgischen Station betreut und anschließend entlassen. Es besteht deshalb die Möglichkeit, dass nur schwerwiegendere Fälle in die Arbeit inkludiert wurden und dass die Prävalenz und klinische Relevanz pAAI überschätzt wird. Eine Anzahl von 104 Studienteilnehmern reicht zwar aus, um statistische Aussagen zur Prävalenzbeurteilung treffen zu können, die Studie wurde aber nur an einem Transplantationszentrum durchgeführt und ausschließlich unmittelbar postoperative Patienten wurden eingeschlossen. Therapieregime werden zentrumsspezifisch angewendet und in der postoperativen Phase stehen vor allem akute medizinischen Probleme der Patienten im Vordergrund (AMEND et al. 2005). Es könnte sein, dass nach der Entlassung der Optimierung der Therapie vorhandener Komorbiditäten noch mehr Aufmerksamkeit geschenkt wird. Die Ergebnisse lassen sich daher nicht direkt auf das gesamte Kollektiv der NTX-Patienten übertragen. Sie liefern jedoch wertvolle Informationen und illustrieren die quantitative und qualitative Komplexität der pNTX-Arzneimitteltherapie.

## 8.2 DEMOGRAFISCHE UND KLINISCHE DATEN

Fast 70% der beobachteten Patienten waren über 50 Jahre alt und 45% waren älter als 60 Jahre. Die Reviews von ESPINOSA et al. (2012) und BECKER et al. (2007) zeigen auf, dass vor allem ältere Personen eine erhöhte Prävalenz von pAAI aufweisen. Hinzu kommt, dass die nierentransplantierten Patienten im Durchschnitt an drei zusätzlichen Komorbiditäten erkrankt waren. 99% litten an mindestens einer kardiovaskulären Erkrankung oder wiesen einen kardiovaskulären Risikofaktor auf. Die eben genannten Reviews konnten auch diesbezüglich eine erhöhte Prävalenz an pAAI eruieren. Erwähnenswert sind auch das gehäufte Auftreten von Übergewicht bzw. Adipositas in der Stichprobe sowie die mediane postoperative glomeruläre Filtrationsrate von 34,6 ml/min/1,73m$^2$ am Entlassungstag. MARQUITO et al. (2013) konnten bei diesen Risikofaktoren einen Zusammenhang mit der erhöhten Prävalenz von pAAI bei chronisch Niereninsuffizienten feststellen. Die Ergebnisse der *MDRD-Formel* zur Berechnung der eGFR müssen aufgrund der hohen Anzahl an adipösen Patienten kritisch hinterfragt

werden, da diese bei jener Patientengruppe keine realen Werte für die eGFR liefert. Genauere Aussaugen über die tatsächliche GFR könnten getroffen werden, wenn bei der Berechnung die Körperoberfläche der Patienten miteinbezogen worden wäre.

Bezüglich der renalen Grundleiden unterscheidet sich die untersuchte Population von der österreichischen Gesamtheit der Patienten mit chronischer Nierenersatztherapie (KRAMAR 2013). Während vaskuläre Nephropathien und Diabetes mellitus wesentlich seltener in der Stichprobe auftraten, waren Glomerulonephritiden häufiger für die Entstehung der terminalen Niereninsuffizienz verantwortlich.

77% der Patienten erhielten ihre erste Nierentransplantation. Die Zeit an der Dialyse vor der NTX reichte von 1 bis 112 Monate und betrug im Median 34 Monate. Ein ähnlich heterogenes Bild zeigt die Studienpopulation bei der postoperativen Zeit bis zur Aufnahme und beim Aufenthalt auf der nephrologischen Station. Sie wurden im Median nach 6 Tagen aufgenommen, wobei die Spanne von 1 bis 25 postoperativen Tagen reicht. Bei einem Aufenthaltsmedian von 19,5 Tagen betrug der kürzeste Aufenthalt nur 5 Tage und bei einem Patienten konnte eine Aufenthaltsdauer von 129 Tagen verzeichnet werden. Diese Tatsachen machen es unmöglich Zusammenhänge mit der Prävalenz und klinischen Relevanz von pAAI herzustellen.

## 8.3 MEDIKATION

Die Patienten nahmen am Aufnahmetag im Durchschnitt 14 verschiedene Arzneistoffe ein und die Anzahl stieg minimal aber statistisch signifikant bis zum Entlassungstag auf 15 Arzneistoffe pro Patient an. Die hohe Anzahl an verabreichten Arzneistoffen ist nicht weiter verwunderlich, da die untersuchte Stichprobe aufgrund der Transplantation mit einem komplexen immunsuppressiven Therapieregime behandelt wurde und zusätzlich die Therapie von z.B. kardiovaskulären Komplikationen zur Standardmedikation zählte. Es konnte mehrfach aufgezeigt werden, dass vor allem während der Hospitalisation zahlreiche Medikationsänderungen wie Dosierungsänderungen sowie das An- und Absetzen von Medikamenten und die Verabreichung von Arzneimitteln zur Einnahme nach SBR ein erhöhtes Risiko für Polymedikation und damit für arzneimittelbezogene Probleme darstellen (VAN ROON et al. 2005, VONBACH et al. 2008). Auch bei dieser Erhebung wurden zahlreiche Medikationsänderungen verzeichnet. Knapp 80% der untersuchten Patienten erhielten eine Medikationsänderung pro Aufenthaltstag. Die signifikant erhöhte Anzahl an Arzneistoffen durch

Medikationsänderungen bei der Entlassung kann somit durch andere Studien bestätigt werden. Ebenfalls wichtig für die Entstehung klinisch relevanter Interaktionen sind das Dosierungsschema, die Art und die zeitliche Komponente der Verabreichung von Arzneistoffen. Diese Punkte konnten in dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden. Eine weiterführende Studie wäre daher sinnvoll, um potentiell klinisch relevante Interaktionen besser identifizieren zu können.

Am Entlassungstag wurde bei 91,3% der transplantierten Patienten die immunsuppressive Therapie nach internationalen Leitlinien (KDIGO 2009) mit der Tripeltherapie bestehend aus *Tacrolimus*, einem Mycophenolsäure-Derivat und *Prednisolon* durchgeführt. Am Aufnahmetag ergab sich hier eine signifikant niedrigere Prävalenz dieses Therapieregimes. Bei 17,3% der Patienten wurden zu diesem Beobachtungszeitpunkt zusätzlich noch *Thymoglobulin* bzw. *Basiliximab* verabreicht. In dieser Studie wurden zwar keine kausalen Zusammenhänge mit der Arzneimitteltherapie erfasst, die Verabreichung lässt aber darauf schließen, dass die Antikörper aufgrund von frühen Abstoßungsreaktionen oder zur Induktionstherapie verabreicht wurden, so wie es von internationalen Leitlinien empfohlen wird (KDIGO 2009).

Nur ein Patient am Transferierungstag und vier Patienten am Entlassungstag erhielten *Ciclosporin A* als Calcineurin-Hemmer verabreicht. Über 92% wurden mit *Tacrolimus* als Mittel der ersten Wahl behandelt. Eine geeignete Alternative zu CNI könnte der neue Wirkstoff *Belatacept* darstellen. Dieser wurde in dieser Erhebung nur einmal verabreicht. Die Follow-up-Studie von ROSTAING et al. (2013) scheint erste Erfolge gegenüber der Calcineurin-Hemmer aufzuzeigen. Neben dem verringerten Risiko für Morbidität und Mortalität interagiert das Fusionsprotein nicht mit CYP-Enzymen und das Risiko für potentiell klinisch relevante Interaktionen ist somit geringer. Weitere Studien sind aber notwendig, um langfristige Ergebnisse besser interpretieren zu können.

In dieser Studie erhielten an beiden Erhebungszeitpunkten mehr als 97% ein Glucocorticoid, vor allem *Prednisolon*, verabreicht. Auch dies entspricht dem Vorschlag internationaler Richtlinien. Um kardiovaskuläre Komplikationen zu vermeiden, schlagen die Richtlinien jedoch weiters vor, bei Patienten mit einem geringen immunologischen Risiko die Glucocorticoide innerhalb der ersten Woche wieder abzusetzen (KDIGO 2009). Die Morbidität und Mortalität scheint trotz einer erhöhten Inzidenz von Abstoßungsreaktionen nicht erhöht zu sein, da das verringerte kardiovaskuläre Risikoprofil dem Nachteil überwiegt (KNIGHT und MORRIS 2010). Bei allen Patienten mit Steroiden wurde die Therapie bis zur Entlassung weitergeführt. Da bei der Erhebung kein Augenmerk auf die Rechtfertigung und Dosierung der Pharmakotherapie gelegt

wurde, kann kein Resultat aus diesem Ergebnis geschlossen werden. Außerdem muss beachtet werden, dass aufgrund der hohen Ausschlussrate von Patienten eventuell ausschließlich Hochrisikopatienten in der Studie beachtet wurden. Allgemein lässt sich festhalten, dass nach einem intensiven Nutzen-Risiko-Abwägen das Weglassen bzw. die niedrigste wirksame Dosis zu einer Verringerung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sowie zur Vermeidung potentiell klinisch relevanter AAI führen kann.

Als antiproliferatives Agens wurden ausschließlich Mycophenolsäure-Derivate verabreicht. Knapp mehr als die Hälfte erhielt die magensaftresistente Formulierung *Natrium-Mycophenolat*. Die Vorteile dieser Darreichungsform können nicht zweifelsfrei bestätigt werden. COOPER et al. (2012) konnte jedoch leichte Vorteile der magensaftresistenten Formulierung feststellen. Aufgrund der besseren gastrointestinalen Verträglichkeit wurden weniger Dosisänderungen vorgenommen, zudem kommt der Vorteil, dass *Natrium-Mycophenolat* kein Interaktionspotential mit den sehr häufig verabreichten PPI zeigt.

Vor allem die Verabreichung von Arzneimitteln aus der anatomischen Hauptgruppe *A* stieg am Entlassungstag signifikant an, besonders die hohe Verabreichungsrate der Antazida und PPI ist auffallend. 11,5% der Patienten erhielten bei der Entlassung *Natriumbikarbonat* zur Korrektur der metabolischen Azidose – das waren viermal so viele Verordnungen verglichen mit dem Aufnahmetag. Die Verabreichung von 4-8 Kapseln erfolgt je nach Schweregrad der stoffwechselbedingten Azidose über den gesamten Tag verteilt. Dies stellt insofern ein Problem dar, als durch die Anhebung des pH-Wertes im Magen und Darm u.a. die Resorption der Immunsuppressiva beeinträchtigt werden kann. Neben den Problemen der GI-Unverträglichkeit und von Nebenwirkungen kann sich der hohe Pill-Burden außerdem auch auf die Adhärenz der Patienten auswirken.

Nierentransplantierte leiden signifikant öfter an gastrointestinalen Störungen – nicht zuletzt als häufige Nebenwirkungen von Mycophenolsäure-Derivaten. Um Dosisreduktionen und somit das Risiko für Abstoßungsreaktionen vermeiden zu können, werden häufig PPI oder $H_2$-Antagonisten zu Beginn der immunsuppressiven Therapie oder bei der entsprechenden Indikationsstellung verabreicht (KNORR et al. 2014). PPI sind aufgrund ihrer Effektivität und Sicherheit die Mittel der ersten Wahl zur Prophylaxe und Therapie dieser Komplikationen. Während die Dosen der $H_2$-Antagonisten der Nierenfunktion angepasst werden müssen, kann dies bei den PPI aufgrund der hauptsächlich hepatischen Metabolisierung vernachlässigt werden (GIANCIOLO et al. 2007).

103 von 104 Patienten erhielten einen Arzneistoff zur Therapie eines peptischen Ulkus und gastroösophagealer Refluxerkrankungen (99 erhielten einen PPI, 4 *Sucralfat*). Ein ähnliches Verabreichungsmuster konnte auch am Transferierungstag verzeichnet werden. In dieser Studie wurden, wie bereits erwähnt, keine Daten bezüglich der Rechtfertigung und Dosierung von Arzneimitteln berücksichtigt. Dennoch kann die hohe Verschreibungsrate von PPI kritisch hinterfragt werden. Es ist bekannt, dass vor allem diese Arzneistoffgruppe häufig ohne klare Indikationsstellung von Ärzten zahlreich verordnet werden (HEIDELBAUGH et al. 2012, STRID et al. 2003). Es gibt zurzeit keine Studie, die die Prävalenz von PPI-Verabreichungen bei Transplantationspatienten untersucht. STRID et al. (2003) konnten aber für Dialysepatienten eine etwa gleich hohe Verordnungsrate von PPI wie für jene mit rheumatischen Erkrankungen ermitteln, die durch ihre Therapie mit hohen Dosen NSAID eine klare Indikation für die Einnahme dieser Arzneistoffe aufweisen.

PPI können die Resorption von *Mycophenolatmofetil* vermindern oder durch Interaktion mit CYP-Enzymen den Metabolismus anderer Arzneistoffe beeinflussen. Obwohl die Ergebnisse von KNORR et al. (2014) darauf hinweisen, dass nur Menschen mit dunkler Hautfarbe (im Amerikanischen als *„black patients“* bezeichnet) durch die scheinbar eingeschränkte Resorption von MMF einer erhöhten Inzidenz von Abstoßungsreaktionen ausgesetzt waren, sollte auch bei Menschen mit nichtdunkler Hautfarbe (*„non-black patients“*) eine mögliche klinisch relevante Interaktion nicht ausgeschlossen werden. Um mehr Informationen über die klinische Relevanz zu dieser Wechselwirkung zu erhalten, müssen in Zukunft noch weitere Studien durchgeführt werden.

Das Nebenwirkungsprofil der PPI sollte ebenfalls nicht unterschätzt werden. Neben dem erhöhten Risiko für gastrointestinale Infektionen und Hypomagnesiämie kommt es zu einer Neigung zu Knochenbrüchen (KNORR et al. 2014). Immunsupprimierte Patienten sind diesem Risiko ohnehin ausgesetzt und es stellt sich die Frage, ob es wirklich notwendig ist, diese Arzneimittel so oft zu verabreichen.

Kurz nach der Transplantation kommt es häufig zum Auftreten von Hyperglykämie, ein Risikofaktor für das spätere Auftreten von NODAT (CHAKKERA et al. 2010). Am Aufnahmetag erhielten 61,5% und am Tag der Entlassung sogar 77,9% der Patienten *Insulin*. Da unmittelbar postoperativ die Dosen der Immunsuppressiva und Glucocorticoide hoch sind, ist die gestörte Glukosestoffwechsellage nicht verwunderlich. Angesicht der Tatsache, dass die frühzeitige Gabe von Insulinen bei Hyperglykämie im Vergleich zur konventionellen Therapie mit Antidiabetika das Risiko für die spätere Entstehung von NODAT mindert (HECKING et al. 2012),

scheint die hohe Verabreichungsrate von Insulin in der unmittelbaren postoperativen Phase gerechtfertigt zu sein.

*Amphotericin B* wurde am Entlassungstag zweimal so häufig verordnet. Es handelte sich dabei stets um eine orale Suspension, die zur Therapie und Prophylaxe oraler, ösophagealer und instestinaler Candidosen eingesetzt wird. Damit entspricht die Verordnung des Polyen-Makrolids den internationalen Richtlinien (KDIGO 2009), die neben *Clotrimazol* und *Fluconazol* die Gabe von *Nystatin* zur Prophylaxe von oralen und ösophagealen Candidosen empfehlen. Da der Wirkstoff bei oraler Gabe nicht resorbiert werden kann, ist das Auftreten einer klinisch relevanten AAI und Nephrotoxizität unwahrscheinlich.

Zumal Hypomagnesiämie bei NTX-Patienten oft auftritt und gleichzeitig eine häufige Nebenwirkung der Calcineurin-Inhibitoren (insbesondere von Tacrolimus) darstellt, scheint auch die 10-fach erhöhte Verabreichungsrate von Magnesium-Präparaten am Entlassungstag gerechtfertigt.

Die Gabe von Heparinen gehört zur Standardtherapie hospitalisierter und immobilisierter Patienten, demnach überrascht die hohe Verabreichungsrate von 68,2% bei der Transferierung bzw. 57,7% am Entlassungstag nicht. Die häufige Verschreibung am Entlassungstag resultiert daraus, dass die Patienten am letzten Aufenthaltstag noch einmal eine Dosis verabreicht bekamen. In den Arztbriefen konnte zumeist keine Empfehlung für die weitere Gabe für den praktischen Arzt ermittelt werden.

Die Thrombozytenaggregationshemmungs-Prophylaxe mit niedrig dosiertem *ASS* wurde während des Aufenthalts meistens pausiert. Am Entlassungstag stieg die Verabreichungsrate wieder von 12,5% auf 21,1% an. Betrachtet man die Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen von 54,8% und die Tatsache, dass niedrig dosiertes *ASS* von den KDIGO-Leitlinien (2009) trotz der potentiellen Nephrotoxizität zur Prävention kardiovaskulärer Komplikationen empfohlen wird, erweist sich die Verordnungsrate als gerechtfertigt bzw. sogar als zu gering.

Da kardiovaskuläre Komplikationen bereits vor der Transplantation bestehen können und sie als häufigste Ursache zum Tod mit funktionierendem Transplantat führen, sind die hohen Verschreibungsraten von AZM zur Therapie des kardiovaskulären Systems an den beiden Erhebungszeitpunkten gut nachvollziehbar.

Besonders auffällig ist die stark erhöhte Verordnung von Dihydropyridin-Derivaten am Entlassungstag. Während sie am Aufnahmetag 46,2% der Patienten verschrieben wurden, stieg die Prävalenz während des Aufenthalts auf 70,2% an. Die Anwendung dieser Antihypertensiva

ist mehr als berechtigt. Laut KDIGO-Leitlinien (2009) können je nach individuellen Risikofaktoren alle Substanzklassen zur Therapie der Hypertonie herangezogen werden. CROSS et al. (2009) weisen aber darauf hin, dass vor allem unter der Therapie von Dihydropyridinen neben der verbesserten GFR auch das TX-Überleben um 25% gesteigert werden kann. Während *Diltiazem* und *Verapamil* stark mit dem CYP3A4-Enzym interagieren, haben die Dihydropyridine kein klinisch relevantes Interaktionspotential mit den Immunsuppressiva (MANITPISITKUL et al.2009).

Betablocker wurden ebenfalls sehr oft verabreicht. Sie sind besonders bei einer vorliegenden koronaren Herzerkrankung von Vorteil. Zu beachten ist aber, dass sie mit dem Lipidstoffwechsel interagieren und die Prodrome der Hypoglykämie unterdrücken können (SAHADEVAN und KASISKE 2005). Über 50% der Betablocker stellte das kardiounselektive *Carvedilol* dar.

*Furosemid* und am Entlassungstag auch das stärker und länger wirksame *Torasemid* wurden als Diuretika verabreicht. Die Nierenfunktion verbesserte sich zwar signifikant während des Aufenthalts, erreichte aber bei den meisten Patienten auch am Entlassungstag eine GFR von maximal 60 ml/min/1,73m$^2$. Die Gabe ist deshalb sinnvoll, weil die Schleifendiuretika auch bei stark eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht werden können (DELLAS 2006). Vor allem *Torasemid* bietet den Vorteil, dass es wegen der stärkeren und längeren Wirksamkeit nur einmal täglich verabreicht werden muss und somit dem Pill-Burden, also die Belastung durch die Einnahme vieler Arzneimittel über den Tag verteilt, entgegenwirkt und dadurch eventuell Interaktionen vermieden werden.

*Doxazosin* wurde am Entlassungstag an knapp 30% der Patienten verabreicht. Eigentlich stellt dieser Arzneistoff aufgrund des Nebenwirkungsprofils kein Mittel der ersten Wahl dar. NTX-Patienten müssen in der Regel aber mit mindestens drei antihypertensiven Arzneistoffen behandelt werden, um die angestrebten niedrigen Blutdruckwerte zu erreichen (KDIGO 2012). Wird dies mit Mitteln der ersten Wahl nicht ausreichend erreicht, eignet sich die Gabe von *Doxazosin* in der Kombinationstherapie. Zudem birgt dies den Vorteil, dass das Antihypertonikum bei benigner Prostatahyperplasie dem Harnverhalt entgegenwirkt.

ACE-Hemmer und ARB (*Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker*) wurden am Entlassungstag an nur 17% bzw. 9% der Patienten und damit weniger häufig als am Transferierungstag verabreicht. Werden diese Arzneistoffe unmittelbar pNTX verabreicht, ist mit erhöhten Kreatinin-Werten, Hyperkaliämie und Anämie zu rechnen, vor allem deshalb, weil in dieser frühen Phase der Transplantation durch hohe Dosen der Immunsuppressiva bereits Risikofaktoren für diese Nebenwirkungen vorhanden sind. Um erhöhte Kreatinin-Werte in dieser Phase von akuten

Abstoßungsreaktionen unterscheiden zu können, sollten sie deshalb in den ersten 3 bis 4 Monaten vermieden werden (KDIGO 2012).

Dyslipidämie wurde bei 44,2% der Patienten diagnostiziert bzw. während dem gesamten Aufenthalt mit entsprechenden Arzneimitteln behandelt. An beiden Erhebungszeitpunkten erhielten lediglich 19,2% (A) bzw. 13,5% (E) der NTX-Patienten zur Behandlung des kardiovaskulären Risikofaktors (bis auf einen Patienten) ausschließlich Statine verabreicht. Damit entspricht die Behandlung den internationalen Leitlinien (KDIGO 2009).

Verglichen mit der Prävalenz der Dyslipidämie während des Aufenthalts scheint die Verabreichungsrate aber zu niedrig. Vor allem in der frühen Phase wurden hohe Dosen CNI und Glucocorticoide verabreicht, die sich negativ auf das Lipidprofil auswirkten. Ebenfalls auffällig ist die hohe Verabreichungsrate von 75% (A) bzw. 78,5% (E) von *Simvastatin* und dem potenteren *Atorvastatin*. Die Immunsuppressiva hemmen bekanntermaßen den Abbau der Statine über das CYP3A4 und erhöhen damit das Risiko für Myositis und Rhabdomyolyse. Es wird daher empfohlen, jene Statine nicht anzuwenden und wenn, dann höchstens nur 50% der Maximaldosis einzusetzen (RIELLA et al. 2012).

Da in dieser Studie die Dosierungen der Arzneimittel nicht evaluiert wurden, kann kein Rückschluss auf die tatsächliche klinische Relevanz der potentiellen Interaktion gezogen werden. *Pravastatin*, *Fluvastatin* und *Rosuvastatin* hingegen nutzen andere Abbauwege und können in Kombination mit CNI, vor allem mit *Tacrolimus*, und anderen CYP3A4-Hemmern sicher eingesetzt werden (RIELLA et al. 2012). Diese werden in dieser Studienpopulation aber wesentlich seltener verwendet (Abbildung 29).

In der Allgemeinbevölkerung erwiesen sich Statine als geeignete Mittel, um das kardiovaskuläre Risiko zu minimieren. Eine Cochrane-Meta-Analyse (PALMER et al. 2014) konnte aber keinen sicheren positiven Effekt bei Nierentransplantierten bezüglich Sterblichkeits- und Schlaganfallsrate, Nierenfunktion und Nebenwirkungen feststellen. Daher sollten diese Arzneimittel, vor allem *Simvastatin*, generell bei NTX-Patienten mit Zurückhaltung angewendet werden. Ist eine gemeinsame Verabreichung mit Immunsuppressiva indiziert, müssen gegebenenfalls die Nierenfunktion und die Leberwerte engmaschig überwacht und auf das Auftreten von Myopathien geachtet werden. Die verdoppelte Verordnung von *Atorvastatin* am Entlassungstag sollte ebenfalls kritisch betrachtet werden, auch dann, wenn laut Studien die gemeinsame Verabreichung mit *Tacrolimus* als sicher eingestuft werden kann (RIELLA et al. 2012).

Entsprechend dieser Tatsachen erscheint die geringe Verabreichungsrate der lipidsenkenden Arzneistoffe eher gerechtfertigt, vor allem auch deshalb, weil die Dosen der Immunsuppressiva mit der Zeit wieder reduziert werden und in weiterer Folge die Inzidenz von Dyslipidämie wieder gesenkt werden kann.

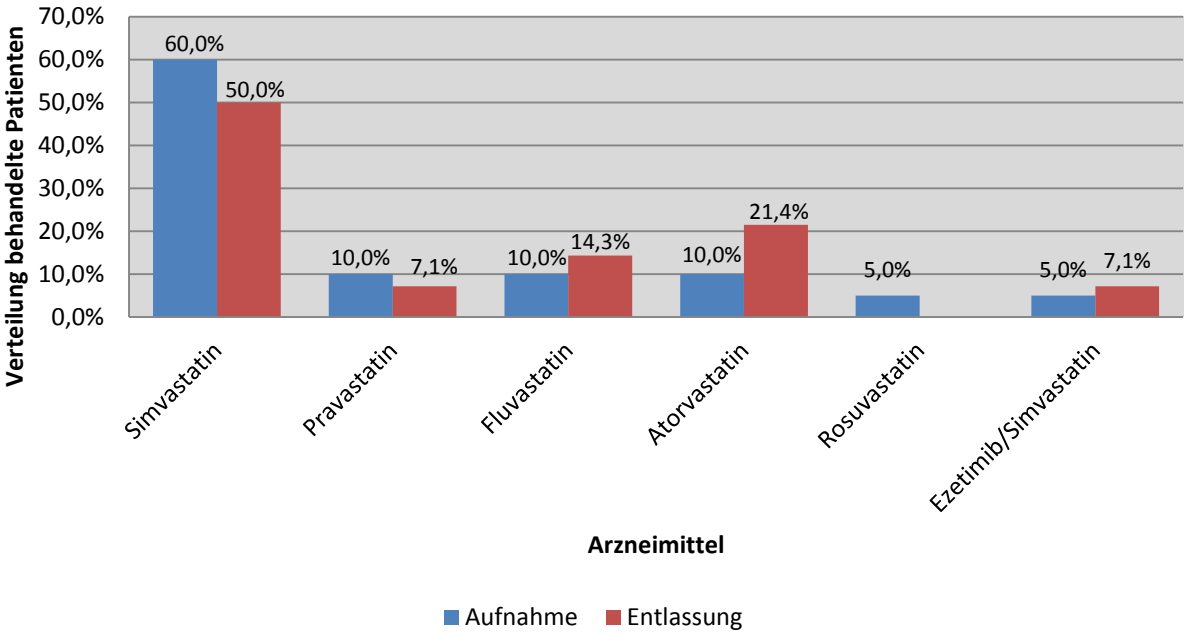



**Abbildung 29: Verordnung von Lipidstoffwechsel-beeinflussenden Arzneistoffen**

Der CMV-Status (*Cytomegalie-Virus*) wurde in dieser Studie nicht erhoben. Dennoch scheint die Durchseuchungsrate mit dem Mikroorganismus äußerst hoch. *Valganciclovir* wurde bei über 83% der Patienten zur Chemoprophylaxe von Cytomegalie-Viren eingesetzt und somit wurden die Nierentransplantierten nach den internationalen Leitlinien KDIGO (2009) therapiert. Ob diese hohe Verabreichungsrate gerechtfertigt ist, bleibt unklar. Verglichen mit den Ergebnissen des *OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report* (MATAS et al. 2014), der bei 71% bis 86% der NTX-Patienten ein moderates bis hohes Risiko für CMV-Erkrankungen eruieren konnte, lässt die hohe Verabreichungsrate in dieser Beobachtungsstudie jedoch auf eine hohe Durchseuchungsrate in der untersuchten Population schließen.

Betrachtet man die Verabreichung von *Sulfametrol* und *Trimethoprim* zur Prophylaxe einer Pneumocystis-Pneumonie, ergibt sich eine Rate von 93,3% (A) bzw. 91,3% (E). Dies lässt zunächst die Frage aufkommen, warum nicht alle Patienten eine Pneumocystis-Prophylaxe erhielten, wo sie doch deutlich von den KDIGO-Leitlinien (2009) für alle NTX-Empfänger empfohlen wird. Da in dieser Studie nur die Arzneistoffe erfasst wurden, die auch wirklich laut der Patienten-Fieberkurven am Transferierungs- oder am Entlassungstag verabreicht wurden, besteht die Möglichkeit, dass an den Beobachtungszeitpunkten gerade die Einnahme pausiert

wurde. Das konnte z.B. dann auftreten, wenn aufgrund eines dreimal wöchentlichen Einnahmeschemas an den jeweiligen Tagen gerade keine Verabreichung stattfand. Demnach ist es sehr wahrscheinlich, dass diese Antibiotika de facto routinemäßig appliziert wurden.

Ebenfalls wichtig zu erwähnen sind die vielen unterschiedlichen Antiinfektiva, die zur Therapie akuter Infektionen eingesetzt wurden. Darunter befanden sich Antibiotika, die in Kombination mit der immunsuppressiven Therapie und einer eventuellen stark eingeschränkten Nierenfunktion zu erheblichen Nebenwirkungen führen können, Beispiele sind *Erythromycin* und *Vancomycin*. Während man die Gabe von *Vancomycin* oder *Teicoplanin* nicht immer vermeiden kann, sollte man bei der Verabreichung von Makroliden besser auf *Azithromycin* zurückgreifen, da bei diesem Arzneistoff keine klinisch relevanten Interaktionen über das CYP3A4-Enzym mit den Calcineurin-Inhibitoren festgestellt werden konnten (TROFE-CLARK et al. 2013). Wird Vancomycin jedoch zur Therapie von Clostridium difficile oder von Staphylokokken oral eingesetzt, ist mangels oraler Bioverfügbarkeit keine relevante Nephrotoxizität zu erwarten (Vancomycin Enterocaps® Fachinformation idgF. lt. BASG/AGES MEDIZINMARKTAUFSICHT – ARZNEISPEZIALITÄTENREGISTER 2014). Als *Off-label-Einsatz* wird Erythromycin in der Intensivmedizin als Prokinetikum in niedrigeren Konzentrationen eingesetzt als sie für die antibiotische Wirkung erforderlich sind. Auch hier sind Wechselwirkungen nicht auszuschließen und es bedarf einer engmaschigen Kontrolle der Patienten. Als Alternative kann auf Metoclopramid zurückgegriffen werden.

Hinzu kommt, dass viele verabreichte Antiinfektiva in dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden konnten, da vor allem während des Aufenthalts viele dieser Arzneistoffe an- und wieder abgesetzt bzw. häufig Dosisanpassungen durchgeführt wurden. Daraus ergaben sich sehr viele potentielle Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, die durchaus zu Therapieproblemen geführt haben könnten. Es wäre interessant zu eruieren, warum teilweise so häufig verschiedene Antibiotika pro Patienten zum Einsatz kamen.

## 8.4 KONKORDANZ DER DATENBANKEN UND KLINISCHE RELEVANZ

Jede mögliche Kombination von unterschiedlichen Arzneimitteln führt rein mathematisch zu einer möglichen Wechselwirkung. Da die Patienten aufgrund des Schweregrads ihrer Erkrankung sehr viele Arzneimittel erhielten, ergaben sich daraus an beiden Erhebungszeitpunkten überaus hohe Anzahlen von insgesamt 10.194 (A) und 11.527 (E) möglichen Arzneimittel-Interaktionen. Dass in der Praxis nur ein kleiner Anteil tatsächlich zu potentiellen Wechselwirkungen führt, ist evident. Nicht jede Kombination muss zwangsläufig zu einer potentiellen Interaktion führen.

Die verwendeten Interaktions-Datenbanken ermittelten 4% bis 15% der mathematisch möglichen Wechselwirkungen als potentielle Interaktionen. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass sich die drei Datenbanken sehr stark hinsichtlich ihrer Sensitivität unterscheiden. Die ermittelten Daten demonstrieren aber ebenfalls, dass auch bei der Relevanzbeurteilung sehr starke Divergenzen vorliegen. Aus Abbildung 17 und Abbildung 18 (vgl. Kap. 7.3.2) lässt sich sehr gut erkennen, wie unterschiedlich häufig die ermittelten pAAI auf dieser stark verallgemeinerten Ebene der Darstellung von den einzelnen Programmen den einzelnen Schweregraden zugeordnet werden. Zu erwähnen ist hier insbesondere die höchste Relevanzstufe 3, die zu lebensgefährlichen Nebenwirkungen führen kann. Die amerikanische Datenbank *Micromedex®2.0* beurteilt 20-60-mal so viele Interaktionen als kontraindiziert und potentiell lebensgefährlich.

Eine weitere Analyse führt zu dem Schluss, dass die Datenbanken nur 9% bis 10% der insgesamt ermittelten pAAI gemeinsam detektierten. Wird eine weitere Ebene miteinbezogen, also die Beurteilung der klinischen Relevanz, zeigt sich Folgendes: Nur 7 von 577 (A) bzw. 8 von 612 (E) pAAI wurden von allen drei Datenbanken mit derselben Relevanzstufe beurteilt. Besonders bei der Beurteilung kontraindizierter und potentiell lebensgefährlichen AAI wird bemerkbar, dass die Gradierung sehr unterschiedlich ausfiel. Sie wurden hauptsächlich von nur einer Datenbank der höchsten Relevanzstufe zugeordnet bzw. teilweise von nur einer Datenbank ermittelt.

Diese Ergebnisse stimmen mit aktuellen Forschungsergebnissen über Diskrepanzen zwischen Interaktions-Datenbanken überein (ABARCA et al. 2004, VITRY 2006, VONBACH et al. 2008, WANG et al. 2010). Die Übereinstimmungsquote liegt sogar unter denen von ABARCA et al. (2004) und WANG et al. (2010) ermittelten Ergebnissen. Beim Vergleich von vier Kompendien fanden sich in der Studie von ABARCA et al. (2004) nur 2,2% der pAAI, die von allen Datenbanken als schwerwiegend eingestuft wurden. WANG et al. (2010) überprüfte die Trefferquote von drei häufig verwendeten Programmen und ermittelte eine Übereinstimmung

bei nur 3 von 59 potentiell kontraindizierten und lebensbedrohlichen Interaktionen. Bei VITRY (2006) – es wurden zwei europäische Quellen mit zwei amerikanischen Datenbanken verglichen – stellte sich heraus, dass 14% bis 44% der zumindest in einer der Datenbankquellen ermittelten Interaktionen in keiner weiteren mehr aufgelistet wurden.

Diese angeführten Studien arbeiteten mit einer ausgewählten Liste an Arzneistoffen, mit denen Interaktionschecks durchgeführt wurden und weiters wurden nur schwerwiegende (ABARCA et al. 2004, VITRY 2006) bzw. kontraindizierte und lebensbedrohliche pAAI (WANG et al. 2010) in die Evaluierung eingeschlossen., Es handelt sich somit hierbei nicht um klassische Beobachtungsstudien. Eine weitere Studie von VONBACH et al. (2008) evaluierte vier Interaktions-Datenbanken und führte unterdessen auch Interaktionschecks mit 16 Patienten-Profilen durch. Die Analyse ließ eine große Diskrepanz zwischen den Programmen feststellen. Nur 11% der 157 identifizierten pAAI wurden von allen 4 Datenbanken eruiert und keine Quelle konnte mehr als 50% der gesamten pAAI ermitteln.

VONBACH et al. (2008) inkludierten in ihre Analyse ebenfalls die amerikanische Datenbank *Micromedex®*. Wie in der im AKH durchgeführten Studie wurden auch hier mit 34 – verglichen mit nur 2 bis 4 pAAI der anderen Programmen – weitaus mehr potentiell schwerwiegende Interaktionen durch *Micromedex®* detektiert. Die in VONBACH et al. (2008) und hier verwendeten gesamten Patienten-Profile stellten ein Modell dar, dass der Realität mehr ähnelt, als die Verwendung festgelegter AZS-Listen.

Obwohl die Methoden der Studien unterschiedlich konzipiert wurden, erzielten sich die gleichen Ergebnisse hinsichtlich der Datenbank-Konkordanz. Aus diesem Grund gilt diese Problematik für alle pAAI.

Diese Diskrepanzen zwischen den Interaktions-Programmen können aufgrund der unterschiedlichen Relevanzbeurteilung durch die einzelnen Datenbanken begründet werden. Nach wie vor gibt es keine Standardisierung der Terminologie und es fehlen zum Teil qualitative epidemiologische Evidenzen (VITRY 2006). Für Arzneistoffe, die noch nicht lange zugelassen sind, trifft dies insbesondere zu. Der Mechanismus der Wechselwirkung, der Dokumentationsgrad, der Schweregrad der entstehenden Nebenwirkung sowie die Risikofaktoren, die diese Nebenwirkungen fördern oder eventuell sogar vermindern und das Management einer unvermeidbaren pAAI, spielen für die Relevanz- bzw. Risikobeurteilung ebenso eine wichtige Rolle.

Werden epidemiologische Studien zu Interaktionen gefunden, finden diese immer unter unterschiedlichen Voraussetzungen und meist unter Verwendung von nur einer Datenbank

statt. Zusätzlich beeinflussen verschiedene patientenbezogene Risikofaktoren zum Teil die Ergebnisse, was nicht immer in den Interaktions-Monographien bei der Beurteilung des Schweregrads berücksichtigt werden kann. Generell ist es aufgrund der Flut von Publikationen in z.B. elektronischen Datenbanken nur verständlich, dass zahlreiche unterschiedliche Informationsquellen zum Einsatz kommen. Zusätzlich obliegt es der subjektiven Einschätzung des Verfassers einer Interaktions-Monographie, wie er die verwendeten Daten interpretiert.
Letztendlich spielen auch noch die Einschlusskriterien eine wichtige Rolle. Während manche Datenbanken wie *MediQ®* und *Micromedex®* meistens Interaktionen auf der Ebene der einzelnen Arzneistoffe eruieren, ermittelt z.B. *Medis®* Wechselwirkungen, die in Gruppen zusammengefasst werden. Die Zusammenfassung in AZS-Gruppen ist zwar anwenderfreundlich, kann jedoch bei zu starker Vereinfachung die Spezifität einer Datenbank stark vermindern (VONBACH et al. 2008).
Der geringen Trefferquote von Datenbanken von unter 50% (VONBACH et al. 2008, WANG et al. 2010) steht ein *Alert-Fatigue* aufgrund zu vieler irrelevanter Interaktions-Alarme entgegen. Vor allem *MediQ®* generierte in dieser Erhebung deutlich mehr Alarme der niedrigsten Alarmstufe. Fakt ist jedoch, dass die Verwendung von mindestens zwei Datenbanken die Trefferquote von pAAI erhöhen kann und somit das Risiko für das Übersehen potentiell lebensgefährlicher Interaktionen vermindert wird (VONBACH et al. 2008, WANG et al. 2010).

Datenbanken stellen trotz der genannten Nachteile eine probate und vor allem zeitsparende Quelle für Ermittlung von pAAI bei regelmäßigen und systematischen Medikations-Checks dar. Sie werden regelmäßig aktualisiert und liefern somit einen aktuellen Beitrag im klinischen Alltag ohne aufwendige Literatur-Recherche. Die klinische Relevanz-Beurteilung muss jedoch zusätzlich durch geschultes Personal, wie z.B. durch einen klinischen Pharmazeuten, eventuell unter der Verwendung von weiteren Nachschlagewerken oder von Primär- und Sekundärliteratur noch einmal unter Berücksichtigung etwaiger Risikofaktoren individuell überprüft werden.
Zusammenfassend lässt sich aber festhalten, dass alle drei Datenbanken ausführliche Informationen für die ermittelten pAAI zur Verfügung stellen, die für die individuelle Interpretation der Relevanz ein Ausgangsfundament bilden.

## 8.5 PRÄVALENZ POTENTIELLER ARZNEIMITTEL-ARZNEIMITTEL-INTERAKTIONEN

Alle Patienten litten an mindestens einer pAAI und die hohe Anzahl an pAAI pro Patienten stieg am Entlassungstag auf 19 pAAI pro Transplantiertem signifikant an. Diese Beobachtung deckt sich mit den Daten aus vorangegangen Studien, jedoch ermittelten diese mit einer Anzahl von 0,56 bis 3 weitaus niedrigere Werte bezüglich der pAAI pro Patienten (VONBACH et al. 2008, STRAUBHAAR et al. 2006, FOKTER et al. 2010). Allgemein lässt sich festhalten, dass in dieser Beobachtungsstudie die Prävalenz von pAAI bis zum Tag der Entlassung gestiegen war. So nahm bei über 50% der Patienten die Inzidenz von pAAI während des Aufenthalts zu, während bei etwa 40% die Anzahl pAAI reduziert wurde. Im Vergleich dazu, ermittelten REIS und CASSIANI (2011) keinen signifikanten Unterschied in der Prävalenz von pAAI zwischen den Erhebungszeitpunkten auf einer Intensivstation. Ebenso konnten VONBACH et al. (2008) keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl an pAAI pro Patienten zwischen Aufnahme- und Entlassungstag eruieren.

Bei der Evaluation der AZS-Verabreichung auf einer nephrologischen Station konnte jedoch festgestellt werden, dass vor allem während des Aufenthalts durch die signifikant erhöhte Verabreichungsrate von Arzneistoffen die Anzahl von pAAI gestiegen war (STEMER et al. 2009). Diese Tatsache konnte auch bei VONBACH et al. (2008) beobachtet werden. Während des Aufenthalts stieg die Belastung mit pAAI pro Patienten signifikant an, insbesondere wenn die Einnahme nach SBR in die Erhebung miteinbezogen wurde. Während des Krankenhausaufenthalts – im Falle der NTX-Patienten in der unmittelbaren postoperativen Phase – werden eine Vielzahl an ASZ zur Therapie akuter Krankheiten verabreicht. Es werden zahlreiche Reserveantibiotika, mit zum Teil geringer therapeutischer Breite und hohem pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Interaktionspotential, ebenso Heparine, Benzodiazepine und *Metamizol* häufig während des Aufenthalts verschrieben. Diese zahlreichen Medikationsänderungen und Dosisanpassungen erhöhen das Risiko für die Entstehung von potentiellen klinisch relevanten Interaktionen (STEMER et al. 2009). So sind ca. 50% der pAAI am Entlassungstag das Resultat von Medikationsänderungen während des Aufenthalts (VONBACH et al. 2008, EGGER et al. 2003). Ähnliches lässt sich auch bei dieser Studie feststellten, denn auch hier wurden am Entlassungstag ca. 34% der pAAI während des Aufenthalts neu induziert.

Während der stationären Behandlung stehen die Patienten unter einer strengen Kontrolle. Die Arzneistoffplasmakonzentrationen werden, wo möglich, engmaschig überwacht, ebenso wie der Blutdruck und die Nierenfunktion, das Blutbild und die Chemie (Elektrolyte etc.). Etwaig auftretende AAI könnten dadurch relativ schnell detektiert werden. Werden die Patienten aber mit potentiell interagierenden Arzneimittelkombinationen nach Hause entlassen, fällt dieses engmaschige Kontrollnetz weg. Damit steigt die Gefahr für Nebenwirkungen, insbesondere weil sich die meisten pAAI zeitlich verzögert manifestieren (VONBACH et al. 2008, EGGER et al. 2003, STRAUBHAAR et al. 2006).

Vor allem waren in dieser Studie die Immunsuppressiva an der Entstehung pAAI involviert. Ihre schmale therapeutische Breite und die Komplexität des Therapieregimes stehen in einem engen Zusammenhang mit der häufigen Entstehung potentieller Interaktionen (REIS und CASSIANI 2011). Im Durchschnitt verursachte diese Arzneimittel-Gruppe pro Patienten 9,9 (A) bzw. 11,1 (E) pWW. So führte z.B. die gängige Tripeltherapie zwischen *Tacrolimus* und einem Mycophenolsäure-Derivat bzw. einem Glucocorticoid am Entlassungstag bei ca. 92% der Patienten zu unvermeidbaren pAAI.

Während die Datenbank *MEDIS®* die Wechselwirkung zwischen *Tacrolimus* und *Prednisolon*, die über das CYP3A4 interagieren, als leichtes Interaktionspotential definierte, beurteilte die Schweizer Datenbank *MediQ®* diese potentielle Interaktion mit der Stufe 2 als klinisch relevant, die eine sorgfältige Überwachung des Patienten vorsieht. *Micromedex®* beurteilte diese Interaktion erst gar nicht, was auf eine nicht vorhandene Interaktion schließen lässt. Diese unterschiedliche Beurteilung exemplifiziert die große Diskrepanz zwischen den Datenbanken, was wiederum die Eruierung der klinisch relevantesten pAAI erschwerte. Da aus Sicherheitsgründen, um auch keine klinisch relevanten Interaktionen für die Risikogruppe der Nierentransplantierten zu übersehen, nicht nur potentiell kontraindizierte und schwerwiegende Wechselwirkungen ermittelt wurden, wurde ein sehr heterogenes Bild bezüglich der ermittelten Wechselwirkungen deutlich und die Berechnung der Prävalenz der potentiell gefährlichsten Interaktionen war somit nicht möglich.

In der weiteren Folge gestaltet sich auch ein Vergleich mit anderen Studien, die nur eine Datenbank verwendeten und somit die Prävalenz potentiell klinisch relevanter Interaktionen eruierten, als schwierig. Um eine fundierte Aussage über die Prävalenz der klinisch relevantesten Interaktionen bei NTX-Patienten treffen zu können, wären zwecks Vergleichbarkeit mehrere Beobachtungsstudien an verschiedenen Transplantationszentren nötig. Auffällig ist jedoch die besonders hohe Prävalenz von 60% bis 88,8% bei schwerkranken

Patienten und Intensivpatienten (STRAUBHAAR et al. 2006, REIS und CASSIANI 2011, GUASTALDI et al. 2011, RAMA et al. 2012, MARQUITO et al. 2013, PASINA et al. 2013, EGGER et al. 2010).

Bei den Erhebungen von GUASTALDI et al. (2011) und EGGER et al. (2010) handelt es sich um Patienten, die im Zuge einer BMT (*Bone Marrow Transplantation*) bzw. einer HSCT (*Hematopoietic Stem Cell Transplantation*) mit dem Immunsuppressivum *Ciclosporin A* und weiteren Arzneimitteln mit hohem Interaktionspotential behandelt wurden. 60% der 70 Patienten (GUASTALDI et al. 2011) bzw. 86% der 36 Patienten mit antimykotischer Therapie (EGGER et al. 2010) sind zum Teil schwerwiegenden pAAI ausgesetzt. Wären zum Interaktionscheck mehrere Datenbanken verwendet und im Falle von EGGER et al. (2010) nicht nur schwerwiegende WW ermittelt worden, wäre mit Sicherheit eine noch höhere Prävalenz errechnet worden. Die Nierentransplantierten stellen ebenso eine besonders gefährdete Risikogruppe dar. Die Patienten erhielten in dieser Beobachtungsstudie eine Vielzahl an unterschiedlichen Arzneistoffen wegen der erforderlichen Immunsuppression und sie litten im Median an drei zusätzlichen Komorbiditäten. Dies erhöht das Risiko für die Entstehung potentiell klinisch relevanter Interaktionen (EGGER et al. 2003, STRAUBHAAR et al. 2006, REIS und CASSIANI 2011, FOKTER et al. 2010) Hinzu kommt noch, dass sie vor allem am Aufnahmetag eine stark eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen, welche beim Großteil der Patienten am Entlassungstag mit der Einteilung ins Stadium 3 der CNI noch immer unter einem Wert von 60 ml/min/1,72m$^2$ lag und somit die Entstehung von unerwünschten Wirkungen durch Arzneimittel-Wechselwirkungen begünstigt (MARQUITO et al. 2013, FOKTER et al. 2010).

Betrachtet man die Medikation zur Therapie der Komorbiditäten, überrascht es nicht, dass vor allem Mittel für das kardiovaskuläre System und jene zur Behandlung des alimentären Systems und Stoffwechsels neben den systemisch verabreichten Antiinfektiva an der Entstehung von knapp unter 50% der insgesamt aufgetretenen pAAI beteiligt waren. Vor allem die AZM aus der Hauptgruppe C sind am häufigsten an der Entstehung von pAAI involviert (VONBACH et al. 2008, EGGER et al. 2003, STRAUBHAAR et al. 2006, RAMA et al. 2012, MARQUITO et al. 2012, FOKTER et al. 2010).

## 8.6 RISIKOBEURTEILUNG UND KLINISCHE RELEVANZ

Trotz der hohen Patientenanzahl, die pAAI ausgesetzt sind, scheint die tatsächliche Auswirkung in unerwünschte Wirkungen jedoch gering zu sein und für die Entstehung von Nebenwirkungen durch Arzneimittel-Interaktionen sind vor allem schwerwiegende pAAI verantwortlich (EGGER et al. 2010, FOKTER et al. 2010, BUCSA et al. 2013). Ärzte könnten weitgehend über potentielle Interaktionen Bescheid wissen und verschreiben häufig Arzneimittel-Kombinationen, die laut Fachinformationen nicht gemeinsam verabreicht werden dürfen eventuell sogar bewusst (EGGER et al. 2010, BUCSA et al. 2013).

Empirische Dosis-Modifikationen und die strenge Kontrolle von Elektrolyten, Plasmakonzentrationen und anderen Parametern, insbesondere während des Aufenthalts, können die Manifestation von Nebenwirkungen durch rechtzeitige Interventionen verhindern (EGGER et al. 2010, BUCSA et al. 2013). Werden die Patienten jedoch nach Hause entlassen, steigt die Gefahr für Nebenwirkungen aufgrund der fehlenden täglichen Kontrolle durch Spezialisten. Insbesondere nach der Entlassung besteht die Gefahr, dass behandelnde Ärzte Nebenwirkungen als Folge von Wechselwirkungen als eine eigene Erkrankung diagnostizieren und neue Medikamente zur Behandlung der Symptome verabreichen. Die daraus entstehende Verschreibungskaskade führt dann häufig zu vermeidbaren klinischen Interaktionen. Hinzu kommen noch OTC-Arzneimittel (*over the counter*), die von den Patienten zusätzlich eingenommen werden.

Es ist naturgemäß schwierig, alle potentiell relevante Interaktionen zu ermitteln. Diese Arbeit stellt nur einen kleinen Ausschnitt über mögliche Wechselwirkungen und ihre theoretischen Auswirkungen dar. Zudem werden Datenbanken regelmäßig aktualisiert und die Ergebnisse dieser Arbeit entsprechen dem Aktualisierungsstand des Jahres 2013.

Es wurden 10 pAAI eruiert, die zumindest von einer Datenbank als kontraindiziert und potentiell lebensgefährlich eingestuft wurden (vgl. Kap. 7.3.6). Nur 4,8% (A) bzw. 10,6% (E) der untersuchten Patienten waren dieser Gefahr ausgesetzt und ob sich diese klinisch manifestiert haben, kann aufgrund des Studiendesigns nicht nachvollzogen werden. Bei 6 von 10 potentiell lebensgefährlichen Interaktionen besteht die Gefahr einer QT-Verlängerung, die eine lebensbedrohliche Arrhythmie nach sich ziehen kann. *Amiodaron* und *Tacrolimus* waren an jeweils drei dieser pAAI beteiligt. Die gleichzeitige Gabe von *Amiodaron* und dem Calcineurin-Inhibitor wurde am Entlassungstag an drei Patienten verschrieben und somit verdreifachte sich die Verabreichungsrate. Während *MediQ®* diese Interaktion mit der höchsten Relevanzstufe

beurteilte und *Micromedex®2.0* sie ebenfalls als potentiell lebensbedrohlich definierte, bewertet *MEDIS®* die Kombination mit einem leichten Interaktionspotential.

Die Nebenwirkung der QT-Verlängerung ist dosisabhängig und der Effekt kann sich addieren. Die komplexe Pharmakotherapie der NTX-Patienten beinhaltete während des stationären Aufenthalts Antibiotika und auch viele Mittel zur Therapie des Nervensystems mit dem Potential zu pharmakokinetischen Interaktionen und zur QT-Verlängerung. Zusätzlich wird das Immunsuppressivum unmittelbar postoperativ hochdosiert eingesetzt und es besteht aufgrund einer möglichen Elektrolytstörung bei NTX-Patienten ein erhöhtes Risiko, Arrhythmien zu entwickeln (BURGER et al. 2010, MANITPISITKUL et al. 2009, GUASTALDI et al. 2011). Hinzu kommt die starke gegenseitige pharmakokinetische Beeinflussung der Plasmakonzentrationen der beiden Arzneimittel (Prograf® & Sedacoron® Fachinformationen idgF. lt. BASG/AGES MEDIZINMARKTAUFSICHT – ARZNEISPEZIALITÄTENREGISTER 2014). BURGER et al. (2010) und NALLI et al. (2006) stellen zwei Fallberichte vor, bei denen aufgrund der Wechselwirkungen zwischen den beiden Arzneistoffen klinisch hochrelevante Interaktionen resultiert sind. Die Nebenwirkungen sind jedoch vermeidbar, indem bereits im Vorhinein die Calcineurin-Inhibitor-Dosis reduziert wird und regelmäßig strenge EKG-Kontrollen, Elektrolytüberwachungen und Plasmakonzentrationsbestimmungen durch Spezialisten durchgeführt werden (BURGER et al. 2010, NALLI et al. 2006). Die Aufklärung der Patienten über kritische klinische Symptome (Schwindel und Ohnmacht) und Risikofaktoren (Erbrechen und Diarrhoe) ist ebenfalls eine notwendige Maßnahme, um das Auftreten von Torsade de pointes und anderen Nebenwirkungen rechtzeitig zu erkennen (MEDIS 2013).

Die Bewertung durch die österreichische Datenbank als nur geringfügig klinisch relevant erscheint nicht gerechtfertigt. Die in der Zusammenfassung der pAAI enthaltenen Informationen deuten darauf hin, dass eine strenge Beobachtung von Plasmakonzentrationen auch lange nach dem Absetzen von *Amiodaron* indiziert ist, um schwere Nebenwirkungen zu vermeiden. Dies ist ein klassisches Beispiel einer Interaktion, die durch uneindeutige Relevanzbeurteilung ein *Alert-Fatigue* verursachen kann.

Die Verabreichung des Makrolid-Antibiotikums *Erythromycin* während der immunsuppressiven Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren führt nach einer 4-tägigen Gabe ebenfalls zu einer 90%igen Inhibition des CYP3A4-Enzyms und somit zu einer klinisch relevanten Interaktion mit Tacrolimus (KYUPERS 2009). Erythromycin wurde in dieser Beobachtungsstudie vermutlich als Prokinetikum in niedriger Dosis eingesetzt. Eine sorgfältige Überwachung der Patienten ist

dennoch notwendig, um eine Nephrotoxizität von Tacrolimus und die Gefahr von Torsade des pointes zu verhindern.
Auch wenn derartige pAAI mit schwerwiegenden Nebenwirkungen scheinbar selten auftreten, muss ihnen wegen ihres möglichen lebensgefährlichen Ausgangs trotzdem eine große Aufmerksamkeit gewidmet werden und nach Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses müssen entsprechende Maßnahmen getroffen werden, um fatale Folgen zu vermeiden. BUCSA et al. (2013) konnten in ihrer Studie darstellen, dass eben die potentiell gefährlichen Kombinationen auch zu klinisch relevanten Interaktionen geführt haben.
Generell lässt sich festhalten, dass die Datenbanken zum Teil sehr unterschiedliche und auch uneindeutige bis hin zu fehlenden Informationen zu den einzelnen schwerwiegenden pAAI lieferten (vgl. 7.3.6, Tabelle 43). Dies zeigt auf, dass die ermittelten Ergebnisse stets kritisch hinterfragt werden müssen.

Durch die Risikobeurteilung sollte eine Hitliste mit den wichtigsten klinisch relevanten Interaktionen erstellt werden, die im klinischen Alltag zur Vermeidung etwaiger Risiken als Hilfestellung dient. Durch die Stratifizierung wurden aber nahezu keine potentiell gefährlichen Wechselwirkungen laut Datenbanken in der Rangliste weiter oben gereiht, da sie dafür zu selten im Patientenkollektiv auftraten. Dadurch, dass die Datenbanken die klinische Relevanz sehr unterschiedlich bzw. erst gar nicht gemeinsam beurteilten, fielen viele pAAI im Ranking wieder nach unten.
Ein weiteres Problem stellte die Erfassung der Arzneistoffe an den beiden Erhebungszeitpunkten dar. Arzneistoffe, die an diesen beiden Stichtagen pausiert waren, wurden nicht miterfasst. Ebenso konnte die Einnahme von Arzneistoffen nach SBR und die Pharmakotherapie während des Aufenthalts nicht in die Evaluierung miteingeschlossen werden. Diese Tatsache führte mit hoher Wahrscheinlichkeit dazu, dass viele potentielle Interaktionen nicht erfasst wurden, da, wie bereits erwähnt, vor allem während der stationären Behandlung viele kritische Arzneistoffe an- und abgesetzt wurden. Vor allem in der frühen postoperativen Phase werden mehrere nephrotoxische Arzneimittel miteinander kombiniert und dadurch steigt das Risiko, klinisch manifeste Interaktionen zu erleiden.

Zwei Drittel der TOP-Wechselwirkungen kamen durch pharmakodynamische Interaktionen zustande. Dies deckt sich mit Ergebnissen anderer Studien, die ebenfalls mit einer großen Mehrheit pharmakodynamische Wechselwirkungen ermitteln (VONBACH et al. 2009, EGGER et al. 2003, STRAUBHAAR et al. 2006, REIS und CASSIANI 2011). Bei den durch *Micromedex®2.0*

ermittelten zeitlichen Eintrittswahrscheinlichkeiten von Nebenwirkungen durch pAAI konnte eine deutliche Mehrheit mit verzögertem Eintritt definiert werden. Dies spielt insofern eine Rolle, als pAAI, die am Ende des Krankenhausaufenthalts induziert werden, erst nach der Entlassung klinisch manifest werden und zu unerwünschten Wirkungen führen können.

Allgemein lässt sich festhalten, dass durch die immunsuppressive Standardtherapie und die Chemoprophylaxe die größte Prävalenz an pAAI entstand. Die Datenbanken waren sich sehr uneinig über das Vorhandensein dieser Interaktionen und sie beurteilten sie in der Regel als nicht bzw. als moderat klinisch relevant (vgl. Kap. 7.3.6.1; Tabelle 44). Die beteiligten Arzneistoffe wurden entsprechend den internationalen Leitlinien (KDIGO 2009) verabreicht und die potentiellen Wechselwirkungen müssen daher teilweise in Kauf genommen werden. Die regelmäßige Überwachung der NTX-Patienten ist sowieso notwendig, vor allem in der frühen postoperativen Phase. Werden Dosiserhöhungen vorgenommen, eventuell aufgrund von Abstoßungsreaktionen, müssen die Plasmakonzentration der Calcineurin-Inhibitoren überwacht werden bzw. auf eine mögliche Myelosuppression von Mycophenolsäure geachtet werden. *Prednisolon* und *Tacrolimus* beeinflussen sich bekanntermaßen gegenseitig durch die Metabolisierung über das CYP3A4-Enzym. Die Änderungen der Glucocorticoid-Dosis kann die Talspiegel-Konzentration des Calcineurin-Inhibitors verändern und somit zu klinisch relevanten Interaktionen wie Abstoßungsreaktionen bzw. auch zu Intoxikationen führen (ANGLICHEAU et al. 2003, Prograf® Fachinformation idgF. lt. BASG/AGES MEDIZINMARKTAUFSICHT – ARZNEISPEZIALITÄTENREGISTER 2014). Die von *MediQ®* als klinisch relevant ermittelte Interaktion zwischen *Tacrolimus* und Mycophenolsäure-Derivaten scheint zu hoch bewertet zu sein. Pharmakokinetisch ist keine Interaktion mit *Tacrolimus* zu erwarten (KYUPERS 2008).

Die Überwachung der Nierenfunktion sollte ebenfalls in der Praxis eine routinemäßig durchgeführte Untersuchung darstellen. Die Chemotherapeutika *Valganciclovir* und *Sulfametrol* und *Trimethoprim* werden niedrig dosiert eingesetzt und sind in der Infektionsprophylaxe gut verträglich und sicher (KDIGO 2009, MANITPISITKUL et al. 2009). Auch hier gilt, dass in hohen Dosen, wie sie in der Therapie von akuten Infektionen zum Einsatz kommen, die nephrotoxische Wirkung von *Trimethoprim* und die blutbildschädigende Wirkung von *Valganciclovir* sich zu den unerwünschten Wirkungen der Immunsuppressiva addieren, insbesondere wenn eine eingeschränkte Nierenfunktion vorliegt (TROFE-CLARK et al. 2013). Dies war bei über 90% der untersuchten NTX-Patienten mit einer medianen Kreatinin-Clearance von 34,6 ml/min/1,73m$^2$ am Entlassungstag der Fall. Werden eventuell zusätzlich zu den CNI

auch noch ACE-Hemmer oder ARB zur Therapie der Hypertonie verabreicht, muss unbedingt an die additive Hemmung der Kalium-Sekretion durch die strukturelle Ähnlichkeit von *Trimethoprim* mit *Amilorid* und an eine Gefahr für klinisch symptomatische Hyperkaliämie gedacht werden (ANTONIOU et al. 2010). ANTONIOU et al. (2010) weisen darauf hin, dass dadurch vor allem ältere Patienten mit mehreren Komorbiditäten aufgrund einer gefährlichen Hyperkaliämie ins Krankenhaus aufgenommen werden. In der im AKH Wien durchgeführten Studie erhielten am Entlassungstag vier Patienten *Spironolacton* neben *Trimethoprim*. Alle hatten eine schwere bis moderate Niereninsuffizienz mit eGFR-Werten zwischen 16,1 ml/min/1,73m$^2$ und 45,8 ml/min/1,73m$^2$ und ihr Risiko eine Hyperkaliämie zu entwickeln war demnach vielfach erhöht.

Viele pAAI entstanden durch die Komedikation. Am Entlassungstag kam es mit einer Prävalenz von über 50% zu einer Wechselwirkung zwischen *Enoxaparin* und *Prednisolon*. Glucocorticoide werden in der postoperativen Phase hochdosiert eingesetzt und sie fördern die Entstehung von Magenulzera. Solange diese Kombination notwendig ist, sollte daher auf Blutungskomplikationen geachtet werden, da *Prednisolon* die gerinnungshemmende Wirkung von Heparinen vermindern oder verstärken kann (MEDIQ 2013, Spiricort® Fachinformation idgF. lt. ARZNEIMITTEL-KOMPENDIUM DER SCHWEIZ 2014).

Die Therapie mit niedrig dosierter *Acetylsalicylsäure* lieferte zahlreiche pAAI. Alle drei Datenbanken konnten zwischen hoch und niedrig dosiertem *ASS* unterscheiden. Sie lieferten dennoch Ergebnisse, die auf eine zu hohe klinische Relevanz der pAAI schätzen ließen. So wurde die Interaktion zwischen *ASS* zur Thrombozytenaggregationshemmung und *Tacrolimus* von *Micromedex®2.0* mit der Relevanzstufe 3 beurteilt. Die Interaktion ist jedoch nur auf höher dosierte NSAIDs zurückzuführen und eine klinische Relevanz ist in dieser Patientengruppe auszuschließen.

Die gemeinsame Gabe von niedrig dosiertem *ASS* und *Prednisolon* kann jedoch nach längerer Zeit zu Magen-Darm-Ulzera und Perforationen führen (Aprednislon® Fachinformation idgF. lt. BASG/AGES MEDIZINMARKTAUFSICHT – ARZNEISPEZIALITÄTENREGISTER 2014). Da diese Interaktion klinisch verzögert in Erscheinung tritt, muss besonders bei der Entlassung darauf geachtet werden, um ernsthafte Nebenwirkungen außerhalb der Hospitalisierung zu verhindern. Eine Gabe von PPI zur Primärprophylaxe ist in diesem Fall in Erwägung zu ziehen (Aprednislon® Fachinformation idgF. lt. BASG/AGES MEDIZINMARKTAUFSICHT – ARZNEISPEZIALITÄTENREGISTER 2014). Jedoch muss bei der Verabreichung von PPI auf eine

signifikante Interaktion mit MMF geachtet werden. KOFLER et al. (2011) konnten bei der gemeinsamen Verabreichung von MMF mit Pantoprazol bei Herztransplantierten eine 34%ige Verringerung der AUC des aktiven Metaboliten MPA beobachten, während die gemeinsame Gabe mit der magensaftresistenten Formulierung keine signifikante Interaktion aufzeigt. Die Wechselwirkung mit MMF trat an beiden Erhebungszeitpunkten bei ca. 40% der Patienten auf. Nur *Micromedex®2.0* war in der Lage zwischen den beiden Mycophenolsäure-Derivaten zu unterscheiden und lieferte für *Natrium-Mycophenolat* keine pAAI. Das bedeutet, dass es bei 47,1% der Patienten mit dieser Kombination zu keiner potentiell klinisch relevanten Interaktion zwischen *Pantoprazol* und MPA kam, wie sie aber durch *MediQ®* ermittelt wurde. Demnach wäre es eventuell sinnvoll, die Patienten in Zukunft besser auf Natrium-Mycophenolat umzustellen, um diese Risiken zu vermeiden.
Die Wechselwirkung zwischen ASS und *Enoxaparin* trat vor allem am Entlassungstag auf. Obwohl die verstärkte antithrombotische Wirkung bei Risikogruppen einen Vorteil zeigt, gilt es zu beachten, dass die renale Eliminierung von niedermolekularem Heparin bei eingeschränkter Nierenfunktion vermindert ist (STRAUBHAAR et al. 2006) und vor allem diese Kombination bei unmittelbar postoperativen NTX-Patienten verstärkt zu hämorrhagischen Komplikationen und gesteigerten Kreatinin-Werten geführt hat (SHULLO et al. 2002). Auch hier gilt es wieder, die Patienten bei einer zwingenden Indikation der Arzneistoffe streng zu überwachen.

Die zahlreichen Wechselwirkungen mit *Insulin* ergaben sich aufgrund der hohen Dosierungen der Immunsuppressiva, deren Nebenwirkungen Hyperglykämien sind. Somit sind die Interaktionen mit *Tacrolimus* und *Prednisolon* nicht vermeidbar und bis deren Dosen nach ein paar Monaten wieder erniedrigt werden können, muss die Dosis von Insulin dem Glukose-Spiegel angepasst werden.
Die Dosis der Insuline wird in der frühen postoperativen Phase häufig geändert und daher muss besonders auch auf eine mögliche Interaktion mit dem kardiounselektiven *Carvedilol* geachtet werden, um gefährliche Hypoglykämien zu verhindern. Durch den ß-Blocker kann Tachykardie als Warnsymptom unterdrückt werden und Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass vermehrtes Schwitzen auf eine Hypoglykämie hindeuten kann (VONBACH et al. 2009).

Weitere pharmakodynamische Wechselwirkungen kamen durch die antihypertensive Kombinationstherapie zustande. Die verstärkte blutdrucksenkende Wirkung stellt somit eine erwünschte Interaktion dar. Arzneimittel, die den Kalium-Spiegel im Blut erhöhen, sollten

jedoch erwähntermaßen immer vorsichtig kombiniert werden und regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion und der Kalium-Werte sind unbedingt durchzuführen. Hyperkaliämie gehört zu den häufigsten Nebenwirkungen, verursacht durch Polypharmazie. Entlässt man Patienten nach Hause entfallen, wie bereits erwähnt, die tägliche Überprüfung der Elektrolytwerte und da diese Interaktion verzögert in Erscheinung tritt, können sich nach der Entlassung schwere Nebenwirkungen wie Arrhythmien ausbilden. Nach erfolgreicher Therapieeinstellung sind tägliche Kontrollen zwar nicht mehr notwendig, werden aber neue Arzneistoffe mit Interaktionspotential zur bestehenden Therapie hinzugefügt, können wieder Elektrolytentgleisungen provoziert werden.

Am Entlassungstag stieg die Verabreichungsrate von *Magnesium* stark an und daraus entstand eine potentiell starke Wechselwirkung mit *Natrium-Mycophenolat*. Durch Chelatbildung wird die Resorption des Immunsuppressivums signifikant beeinträchtigt und es muss unbedingt bedacht werden, dass zwischen den Einnahmen eine Pause von mindestens zwei Stunden liegt (MEDIS 2013). Laut der APREDNISLON® Fachinformation idgF. (BASG/AGES MEDIZINMARKTAUFSICHT – ARZNEISPEZIALITÄTENREGISTER 2014) kann es auch mit dem Glucocorticoid zu dieser Wechselwirkung kommen und auch hier muss der zeitliche Anstand zwischen den Einnahmen berücksichtigt werden. Diese Interaktion wurde von keiner Datenbank ermittelt.

Ob die Ärzte über die Wechselwirkungen Bescheid wussten, kann nicht nachvollzogen werden. Tatsache ist, dass die generierte Hitliste fast ausschließlich Interaktionen ermittelte, die durch die Standardtherapie von NTX-Patienten verursacht wurde. Deshalb ist es wichtig, über die möglichen Auswirkungen der Kombinationen Bescheid zu wissen und regelmäßige Kontrollen, auch nach der Entlassung, durchzuführen. Dies wird im AKH-Wien durch die Anbindung an die NTX-Ambulanz mit regelmäßigen Nachuntersuchungen gewährleistet.

Wichtig zu beachten ist, dass bei Dosisänderung klinisch relevante Interaktionen besonders bei den hochwirksamen Immunsuppressiva auftreten können. Oft werden Therapieregime geändert und gegebenenfalls die Arzneimittel zur Immunsuppression gewechselt. Wird z.B. in seltenen Fällen statt *Tacrolimus* mit *Ciclosporin A* weiterbehandelt, treten neue Interaktionspotentiale auf, da dieser Calcineurin-Inhibitor ein noch stärkeres Interaktionspotential aufzeigt (KYUPERS 2009).

Mit *Belatacept* wurde 2011 ein neuer Arzneistoff zur Immunsuppression eingeführt, der Calcineurin-Inhibitor-freie Therapieregime ermöglicht. Bis dato wurden noch nicht ausreichend

Studien publiziert, die potentielle Interaktionen mit dem Fusionsprotein untersuchten. Aufgrund der Pharmakokinetik des Arzneistoffs sind Interaktionen dieser Art nicht zu erwarten. Zu beachten ist lediglich, dass MPA-Konzentrationen durch das Fusionsprotein erhöht werden (Nulojix® Fachinformation idgF. lt. ARZNEIMITTEL-KOMPENDIUM DER SCHWEIZ 2014). Aber zum derzeitigen Zeitpunkt scheint es für Patienten mit seronegativem EBV-Status eine geeignete Möglichkeit darzustellen, um Komplikationen, wie sie mit Calcineurin-Inhibitoren auftreten und die damit einhergehenden potentiellen Wechselwirkungen, zu verhindern (VARENTERGHEM et al. 2011).

## 8.7 LIMITATIONEN

Aufgrund des retrospektiven Designs könnten die Ergebnisse zu einer Fehlinterpretation der Prävalenz von pAAI geführt haben. Die Daten stammen aus den Patientenakten und die Vollständigkeit und korrekte Erstellung dieser Akten bestimmen das Ergebnis maßgeblich. Uneindeutige Angaben und Dokumentations-Fehler können die Erhebung verfälschen und dadurch die Prävalenz von pAAI unter- aber auch überschätzen. Ein prospektives Design könnte etwaige Missinterpretationen verhindern.

Eine weitere Limitation stellt die Vernachlässigung der Medikation während des Aufenthalts und der Einnahme nach SBR dar – auch dieser Umstand könnte zu einer Unterschätzung der Ergebnisse geführt haben. Zusätzlich wurden in dieser Studie keine klinischen Parameter und kein klinisches Management ausgewertet.

Es wurden nur pAAI ermittelt und klinisch manifeste pAAI konnten nicht eruiert werden. Dies könnte wiederum zu einer Überschätzung der Prävalenz geführt haben, da nicht alle pAAI zu unerwünschten Wirkungen führen. Hier könnten ein prospektives Studiendesign und eine Follow-up-Studie ebenfalls bessere Einblicke liefern, insbesondere im Hinblick auf Interaktionen mit verzögertem Wirkungseintritt.

Eine weitere Limitation stellen die Datenbanken zur Ermittlung der Wechselwirkungen dar. Sie erleichtern die Ermittlung pAAI und liefern gute Informationen zu den Arzneimittel-Kombinationen. Trotzdem können naturgemäß nie alle Interaktionen durch Datenbanken erfasst werden, dem wollte man durch die Kombination von drei Datenbanken entgegenwirken. Gleichzeitig besteht die Gefahr, durch die hohe Sensitivität ein *Alert-Fatigue* zu kreieren. Die verfügbaren Datenbanken können derzeit noch keine Patienten-Risikofaktoren in die Ermittlung der pAAI miteinbeziehen. Zusätzlich werden immer nur Arzneistoff-Paare miteinander verglichen und letztendlich beeinflusst die Gesamtheit aller verabreichten AZM die

Entstehung der pAAI. Teilweise wurden Arzneistoffe in den Datenbanken nicht angeführt und der Zeitpunkt der Verabreichung konnte ebenfalls nicht berücksichtigt werden, ebenso wie die Art der Verabreichung (z.B. Amphotericin B wurde ausschließlich als orale Suspension verabreicht und klinisch relevante Interaktionen mit Tacrolimus sind daher unwahrscheinlich). Weiters entstehen viele Interaktionen durch Kombinationstherapien und sind erwünscht. All diese Punkte führen zu einer Überschätzung der Ergebnisse.

Ein weiterer Umstand könnte die Ergebnisse verzehrt haben: Die Studie wurde nur an einem Transplantationszentrum durchgeführt und die meisten Patienten wurden von der Chirurgie entlassen, bevor sie zur internistischen Optimierung transferiert wurden. Weniger als die Hälfte wurde internistisch weiterbehandelt. Eventuell wurden daher vermehrt kritische Patienten in die Studie miteinbezogen und die Ergebnisse ließen sich somit nicht verallgemeinern.

## 8.8 SCHLUSSFOLGERUNG

Obwohl jeder Patient mindestens einer pAAI ausgesetzt war, scheint die Gefahr durch potentiell lebensgefährliche Arzneimittel-Kombinationen relativ gering zu sein.

Die Größe der Stichprobe und auch der Zeitpunkt der Datenerfassung liefern gute Einblicke in das Therapieregime unmittelbar postoperativer Patienten. Häufige AZM-Interaktionen wurden aufgedeckt und auf Handlungsbedarf wurde hingewiesen. Durch die Risikostratifizierung konnte aufgezeigt werden, dass die NTX-Patienten weitgehend den internationalen Leitlinien entsprechend therapiert wurden und keine häufigen potentiell lebensgefährlichen Wechselwirkungen auftraten. Dennoch bedarf es einer strengen Überwachung des Patienten, um vor allem bei der Entlassung das Risiko für Nebenwirkungen durch Interaktionen in der unmittelbar an die Entlassung anschließenden Zeit zu minimieren. Vorteile und die Problematik der Datenbanken wurden diskutiert und auf die Wichtigkeit bzw. Notwendigkeit der individuellen Interpretation der klinischen Relevanz von pAAI unter Berücksichtigung Patienten-spezifischer Risikofaktoren, die zur klinischen Manifestation beitragen, wurde hingewiesen.

Diese Studie erbrachte neue Erkenntnisse zur Prävalenz von pAAI bei NTX-Patienten. Aus jetziger Forschungsperspektive existiert bislang keine Beobachtungsstudie, welche die Risikogruppe der Nierentransplantierten diesbezüglich untersucht hat. Das Fehlen prospektiver epidemiologischer Studien über das Problem sich tatsächlich manifestierender AAI erfordert zusätzliche Studien, um in weiterer Folge die Nierentransplantierten zielgerechter und effizienter behandeln zu können.

# 9 ZUSAMMENFASSUNG

## 9.1 ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund**: Die nach Nierentransplantation (NTX) erforderliche Polypharmakotherapie prädestiniert für das Auftreten von Arzneimittel-Interaktionen mit potentiell deletären Konsequenzen. In der klinischen Praxis werden zum Screening von Interaktionen häufig elektronische Datenbanken (DB) verwendet. Ziel der Untersuchung war 1. die qualitative und quantitative Analyse von Medikationsregimen nach NTX, und 2. die Prüfung und Beurteilung potentieller Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen (pAAI) und deren klinische Relevanz.

**Methode**: Retrospektive, pharmakoepidemiologische Erhebung und Risikobeurteilung (Häufigkeit und klinische Relevanz) aller Arzneimittel-Interaktionen, bei Aufnahme (A) und Entlassung (E) internistisch-stationär nachbehandelter NTX-Patienten am AKH Wien zwischen 07/2011- 12/2012, nach Screening in 3 unterschiedlichen Datenbanken (DB) (*Micromedex®2.0* (DB1), *MEDIS*® (DB2), *MediQ*® (DB3)).

**Ergebnisse**: 104 von 252 (41%) NTX-Patienten (Alter (IQR) 56.5(46–65); 54.8% männlich; 76.9% 1. NTX) wurden postoperativ auch internistisch-stationär nachbetreut. Die Patienten erhielten bei Entlassung signifikant mehr Arzneistoffe als bei Aufnahme (14 ± 3.6 vs. 15 ± 3.9, P = 0.007). 91.3% der Patienten erhielten bei Entlassung eine Immunsuppressiva (IS)-Tripeltherapie mit *Tacrolimus*, Mycophenolat und Steroid. 80% der Arzneistoffe wurden zur Therapie von Komorbiditäten bzw. zur Infektprophylaxe verordnet. Während des Aufenthaltes (Median (IQR) 19.5 Tage (12–30)) wurde 31 mal (17–50) die Medikation verändert und 5 (3–8) Bedarfsmedikamente/Patient verordnet. Die Anzahl an pAAI/Patient war bei Entlassung signifikant höher (21 ± 11.5 bei E vs. 19 ± 10.0 bei A, P = 0.005). Beispiele für häufige und durch die DB als schwerwiegend beurteilte pAAI sind die veränderte Plasmakonzentration von *Tacrolimus* als Folge einer CYP3A4-Interaktion mit *Prednisolon* (A: 61.5%, E: 92.3%) und eine Resorptionshemmung von Mycophenolat durch *Pantoprazol* (A: 40.4%, E: 39.4%) oder *Magnesiumsalze* (A: 0%, E: 15.4%). Selten, aber schwerwiegend/kontraindiziert sind laut DB 10 Arzneistoffkombinationen, wovon die Kombination *Tacrolimus/Amiodaron* am häufigsten (N = 3) war. Das DB-Screening ergab deutliche Varianzen mit durchschnittlich 6 ± 4.3 (DB1), 9 ± 5 (DB2) und 17 ± 9.8 (DB3) pAAI/Patient, wobei die klinische Relevanz meistens als ‚gering' bis ‚moderat' klassifiziert wurde. Die DB-Konkordanz ist gering: Nur 10% der pAAI werden von allen 3 DB erfasst. Die Relevanzbeurteilung stimmt nur in 8% überein.

**Schlussfolgerung**: Die große Anzahl an Arzneistoffen und häufige Therapieänderungen führen bei NTX-Patienten zu einer hohen Prävalenz an pAAI. Die Ergebnisse eines elektronischen Interaktionschecks können zwar orientierend Hinweise liefern, für deren Interpretation und Vervollständigung bedarf es aber einer darüber hinausgehenden Medikationsanalyse und einer klinischen Kosten/Nutzen Bewertung.

## 9.2 ABSTRACT

**Background**: Polypharmacy in kidney transplant recipients (KTRs) is associated with drug-drug interactions (DDI) with potentially fatal consequences. The objectives of this study were to assess the prevalence of pDDIs of hospitalized KTR and to evaluate their clinical relevance.

**Method**: The medication regimens of KTRs between July 2011 and December 2012 in the Vienna General Hospital (AKH) were retrospectively analyzed for pDDI at hospital admission and discharge using three electronic databases (*Micromedex®2.0 (DB1)*, *Medis®* (DB2), *MediQ®* (DB3)).

**Result**: 104 out of 252 (41%) NTX patients (age (IQR) 56.5 (46-65); 54.8% male; 76.9% 1. NTX) could be analyzed. Significantly more drugs were prescribed at discharge compared to admission (14±3.6 vs. 15±3.9, P=0.007). At discharge, the most common immunosuppressive drug regimen was a combination of *tacrolimus* (FK), mycophenolic acid (MPA) and steroids (91.3%). 80% of prescriptions were administered for the treatment of co-morbidities or infectious disease prophylaxis. During hospitalization (median (IQR) 19.5 (12-30) days) the number of medication changes was 31 (17-50), and each patient was prescribed 5 (3-8) PRN drugs.

Moreover, the mean number of pDDI/patient was significantly higher at discharge compared to admission (19 ± 10.0 vs. 21 ± 11.5, P = 0.005). Examples for interactions prioritized by risk assessment were the altered plasma concentration of FK as a result of CYP3A4 interaction with *prednisolone* (A: 61.5%, D: 92.3%) and inhibition of MPA resorption due to *pantoprazole* (A: 40.4%, D: 39.4%) or *magnesium* (A: 0%, D: 15.4%). Overall, only 10 different pDDI were judged as “contraindicated” or “life-threatening” by the DB. The combination of *tacrolimus* and *amiodaron* was mostly involved (n = 3). The screening revealed significant variations in the number of pDDI/patient with means of 6±4.3 (DB1), 9±5 (DB2) and 17±9.8 (DB3), respectively. The clinical relevance of them was mostly judged as “low” to “moderate”. DB concordance was very low, with only 10% of pDDI detected by all 3 DB. The relevance assessment was consistent in only 8%.

**Conclusion**: We found a very high prevalence of pDDI in pNTX patients due to complex drug regimens and the great number of medication changes. Using a computerized drug-interaction program could help to detect pDDI, but it has to be combined with a comprehensive medication and cost-benefit analysis applying clinical pharmacological experience and expertise.

# LITERATURVERZEICHNIS


ADAMU B, ABDU A, ABBA AA, BORODO MM, TLEYJEH IM. (2014) *Antibiotic prophylaxis for preventing post solid organ transplant tuberculosis (Review).* Cochrane Database Syst Rev., 3:CD008597

AMEND WJC, VINCENTI F, TOMLANOVICH J. (2005) *The First Three Posttransplant Months*. In: DANOVITCH GM (Hrsg.), Handbook of Kidney Transplantation, 4. Auflage. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, S. 212-233

ANGLICHEAU D, FLAMANT M, SCHLAGETER MH, MARTINEZ F, CASSINAT B, BEAUNE P, LEGENDRE C, THERVET E. (2003) *Pharmacokinetic interaction between corticosteroids and Tacrolimus after renal transplantation.* Nephrol Dial Transplant, 18:2409–2414

ANTONIOU T, GOMES T, JUURLINK DN, LOUTFY MR, GLAZIER RH, MAMDANI MM. (2010) *Trimethoprim-Sulfamethoxazole–Induced Hyperkalemia in Patients Receiving Inhibitors of the Renin-Angiotensin System: A Population-Based Study*. Arch Intern Med, 170(12):1045-1049

ARBACA J, MALONE DC, ARMSTRONG EP, GRIZZLE AJ, HANSTEN PD, VAN BERGEN RC, LIPTON RB. (2004) *Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia.* J Am Pharm Assoc, 44(2):136-41.

ARMAHIZER MJ, KANE-GILL SL, SMITHBURGER PL, ANTHES AM, SEYBERT AL. (2013) *Comparing Drug-Drug Interaction Severity Ratings between Bedside Clinicians and Proprietary Databases.* ISRN Critical Care, Vol. 2013, Article ID 347346, 6 pages

ARZNEIMITTEL-KOMPENDIUM DER SCHWEIZ. (20.03.2014) <http://www.compendium.ch/home/de> (Zugriff am 29.07.2014)

BASG (Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen)/AGES Medizinmarktaufsicht. (10.02.2014) *ARZNEISPEZIALITÄTENREGISTER.* <https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx?_afrLoop=231725267056864 41&_afrWindowMode=0&_adf.ctrl-state=4a1eocdaj_19> (Zugriff am 10.02.2014)

BECKER ML, KALLEWAARD M, CASPERS PWJ, VISSER LE, LEUFKENS HGM, STRICKER BH. (2007) *Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review.* Pharmacoepidemiol Drug Saf, 16(6):641-51

BEIMLER J, MORATH C, ZEIER M. (2014) *Moderne Immunsuppression nach Nierentransplantation.* Internist, 55:212–222

BERDAGUER S, BAUTISTA J, BRUNET M, CISNEROS JM. (2012) *Antimicrobial and immunosuppressive drug interactions in solid organ transplant recipients*. Enferm Infecc Microbiol Clin, 30(Supl 2):86-92

BOERNER BP, MILES CD, SHIVASWAMY V. (2014) *Efficacy and Safety of Sitagliptin for the Treatment of New-Onset Diabetes after Renal Transplantation*. Int J Endocrinol, 2014:617638

BRAUN C. (2009) *Langzeitkomplikationen bei Hämodialysepatienten*. In: NOWACK R, BIRCK R, WEINREICH T (Hrsg.), Dialyse und Nephrologie für Fachpersonal, 3. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 259-282

BUCSA C, FARCAS A, CAZACU I, LEUCUTA D, ACHIMAS-CADARIU A, MOGOSAN C, BOJITA M. (2013) *How many potential drug-drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients?* Eur J Intern Med, 24:27-33

BURGER CI, CLASE CM, GANGJI AS. (2010) *Case Report: Drug Interaction Between Tacrolimus and Amiodarone With QT Prolongation.* Transplantation, 89(9):1166-7

CHAKKERA HA, KNOWLER WC, DEVARAPALLI Y, WEIL EJ, HEILMAN RL, DUECK A, MULLIGAN DC, REDDY KS, MOSS AA, MEKEEL KL, MAZUR MJ, HAMAWI K, CASTRO JC, COOK CB. (2010) *Relationship between Inpatient Hyperglycemia and Insulin Treatment after Kidney Transplantation and Future New Onset Diabetes Mellitus.* Clin J Am Soc Nephrol, 5(9):1669–1675.

CHANG PC-W, HRICIK DE. (2010) *What Are Immunosuppressive Medications? How Do They Work? What Are Their Side Effects?* In: McKAY DB, STEINBERG SM (Hrsg.), Kidney Transplantation: A Guide to the Care of Kidney Transplant Recipients, 2010. Springer Science+Business Media LLC, New York, S. 119-133

CHRISTIANS U, JACOBSEN W, BENET LZ, LAMPEN A. (2002) *Mechanisms of Clinically Relevant Drug Interactions Associated with Tacrolimus.* Clin Pharmacokinet, 41(11):813-851

CIANCIOLO G, FELICIANGELI G, COMAI G, STEFONI S. (2007) *Protonic pump inhibitors in kidney transplant patients: efficacy and safety.* Minerva Urol Nefrol, 59(2):207-15

COCKCROFT DW, GAULT MH. (1976) *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.* Nephron, 16(1):31-41

COOPER M, SALVADORI M, BUDDE K, OPPENHEIMER F, SOLLINGER H, ZEIER M. (2012) *Enteric-coated mycophenolate sodium immunosuppression in renal transplant patients: efficacy and dosing.* Transplant Rev, 26(4):233–240

CROSS NB, WEBSTER AC, MASSON P, O'CONNELL PJ CRAIG JC. (2009*) Antihypertensives for Kidney Transplant Recipients: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Transplantation, 88:7–18

DANOVITCH GM. (2005) *Immunsuppressive Medications and Protocols for Kidney Transplantation*. In: DANOVITCH GM (Hrsg.), Handbook of Kidney Transplantation, 4. Auflage. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, S. 72-134

DELLAS C. (2006) *Crashkurs Pharmakologie*, 2.Auflage. Urban&Fischer Verlag, München.

DETTLI L. (1984) *Arzneimitteldosierung bei Niereninsuffizienz*. In.: KÜMMERLE HP, HITZENBERGER G, SPITZY KH (Hrsg.), Klinische Pharmakologie, 4. Auflage, ecomed, München, Kapitel 2.7, S. 1-14

DiMARTINI A, CRONE C, FIREMAN M, DEW MA. (2008) *Psychiatric Aspects of Organ Transplantation In Critical Care*. Crit Care Clin, 24(4):949-x

EGGER SS, DREWE J, SCHLIENGER RG. (2003) *Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge*. Eur J Clin Pharmacol, 58:773-778

EGGER SS, MEIER S, LEU C, CHRISTEN S, GRATWOHL A, KRÄHENBÜHL S, HASCHKE M. (2010) *Drug interactions and adverse events associated with antimycotic drugs used for invasive aspergillos in hematopoietic SCT.* Bone Marrow Transplant, 45:1197-1203

EICHELBAUM M, SCHWAB M. (2009) *Pharmakokinetische Daten*. In: AKTORIES K, FÖRSTERMANN U, HOFMANN F, STARKE K (Hrsg.), Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 10. Auflage. Urban & Fischer Verlag, München, S93-104

EKBERG H, BERNASCONI C, TEDESCO-SILVA H, VÍTKO S, HUGO C, DEMIRBAS A, REYES ACEVEDO R, GRINYÓ J, FREI U, VANRENTERGHEM Y, DALOZE P, HALLORAN PF. (2009) *Calcineurin Inhibitor Minimization in the Symphony Study: Observational Results 3 Years after Transplantation*. Am J Transplant, 9:1876–1885

ERA-EDTA REGISTRY (European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association). (2012) *Primary Renal Disease (PRD) coding system*. <http://www.era-edta-reg.org/prd.jsp> (Zugriff am 09.12.2013).

ESPINOSA-BOSCH M, SANTOS-RAMOS B, GIL-NAVARRO MV, SANTOS-RUBIO MD, MARIN-GIL R, VILLACORTA-LINAZA P. (2012) *Prevalence of drug interactions in hospital healthcare.* Int J Clin Pharm, 34(6):807-17

FALCK P, VETHE NT, ASBERG A, MIDTVEDT K, BERGAN S, REUBSAET JLE, HOLDAAS H. (2008) *Cinacalcet's effect on the pharmacokinetics of tacrolimus,cyclosporine and mycophenolate in renal transplant recipients*. Nephrol Dial Transplant, 23(3):1048-53

FISHMAN JA. (2007) *Infection in Solid-Organ Transplant Recipients*. N Engl J Med, 357:2601-14

FOKTER N, MOZINA M, BRVAR M. (2010) *Potential drug-drug interactions and admissions due to drug-drug interactions in patients treated in medical departments*. Wien Klin Wochenschr, 122:81-88

FRASSETTO LA, BROWNE M, CHENG A, WOLFE AR, ROLAND ME, STOCK PG, CARLSON L, BENET LZ. (2007) *Immunosuppressant Pharmacokinetics and Dosing Modifications in HIV-1 Infected Liver and Kidney Transplant Recipients*. Am J Transplant, 7:2816-2828

GASTON RS. (2010) *Evaluation of Renal Allograft Dysfunction*. In: McKAY DB, STEINBERG SM (Hrsg.), Kidney Transplantation: A Guide to the Care of Kidney Transplant Recipients, 2010. Springer Science+Business Media LLC, New York, S119-133

GHISDAL L, VAN LAECKE S, ABRAMOWICZ MJ, VANHOLDER R, ABRAMOWICZ D. (2012) *New-Onset Diabetes After Renal Transplantation – Risk assessment and management.* Diabetes Care, 35(1):181-188

GLINTBORG B, ANDERSEN SE, DALHOFF K. (2005) *Drug-drug interactions among recently hospitalized patients – frequent but mostly clinically insignificant.* Eur J Clin Pharmacol, 61:675-681

GÖG/ÖBIG. (28.06.2013) *Transplant-Jahresbericht 2012.* < http://www.goeg.at/de/BerichtDetail/Transplant-Jahresbericht-2012.html> (Zugriff am 21.7.2013)

GUASTALDI RBF, REIS AMM, FIGUERAS A, SECOLI SR. (2011) *Prevalence of potential drug-drug interactions in bone marrow transplant patients.* Int J Clin Pharm, 33:1002-1009

GUERRA G, CIANCIO G, GAYNOR JJ, ZARAK A, BROWN R, HANSON L, SAGESHIMA J, ROTH D, CHEN L, KUPIN W, TUEROS L, RUIZ P, LIVINGSTONE AS, BURKE GW. (2011) Randomized Trial of Immunosuppressive Regimens in Renal Transplantation. J Am Soc Nephrol, 22:1758–1768

HAAS M, SIS B, RACUSEN LC, SOLEZ K, GLOTZ D, COLVIN RB; CASTRO MCR, DAVID DSR, DAVIS-NETO E, BAGNASCO SM; CENDALES LC, CORNELL LD, DEMETRIS AJ; DRACHENBERG CB; FARVER CF, FARRIS III AB, GIBSON IW, KRAUS E, LIAPIS H, LOUPY A, NICKELEIT V, RANDHAWA P, RODRIGUEZ ER, RUSH D, SMITH RN, TAN D, WALLACE WD, MENGEL M. (2014) *Banff 2013 Meeting Report: Inclusion of C4d-Negative Antibody-Mediated Rejection and Antibody-Associated Arterial Lesions*. Am J Transplant, 14:272–283

HAFNER V, GRÜN B, MARKERT C, CZOCK D, MIKUS G, HAEFELI WE. (2010) *Arzneimittel-Interaktionen.* Internist, 51:359-370

HALLORAN PF. (2004) *Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation*. N Engl J Med, 351:2715-29

HARTONO C, MUTHUKUMAR T, SUTHANTHIRAN M. (2013) *Immunosuppressive Drug Therapy*. Cold Spring Harb Perspect Med, 3:a015487

HARTSHORN EA, TATRO DS. (2011) *Principles of Drug Interactions*. In: TATRO DA (Hrsg.), Drug Interaction Facts™, 2011,Wolters Kluwer Health, Missouri, S. XVII-XXXI

HECKING M, HAIDINGER M, DÖLLER D, WERZOWA J, TURA A, ZHANG J, TEKOGLU H, PLEINER J, WRBA T, RASOUL-ROCKENSCHAUB S, MÜHLBACHER F, SCHMALDIENST S, DRUML W, HÖRL WH, KREBS M, WOLZT M, PACINI G, PORT FK, SÄEMANN MD. (2012) *Early Basal Insulin Therapy Decreases New-Onset Diabetes after Renal Transplantation*. J Am Soc Nephrol, 23(4):739–749.

HEEMANN U, RENDERS L. (2012) *State of living kidney donation in Europe.* Nephrol Dial Transplant, 27:2166–2170

HEIDELBAUGH JJ, KIM AH, CHANG R, WALKER PC. (2012) *Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know.* Ther Adv Gastroenterol, 5(4):219–232

HIPPIUS M. (2011) *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Interaktionen bei Krankenhausaufnahme und Entlassung.* Therapeutische Umschau, 68(1):47-53

JUURLINK DN, MAMDANI M, KOPP A, LAUPACIS A, REDELMEIER DA. (2003) *Drug-Drug Interactions Among Elderly Patients Hospitalized for Drug Toxicitiy.* JAMA, 289(13):1652-1658

KAPLAN B, MEIER-KREISCHE HU, NAPOLI K, KAHAN BD. (1998) *The effects of relative timing of sirolimus and cyclosporine microemulsion formulation coadministration on the pharmacokinetics of each agent*. Clin Pharmacol Ther, 63(1):48-53

KDIGO (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES) TRANSPLANT WORK GROUP. (2009) *KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients*. Am J Transplant, 9 (Suppl 3):1–155.

KHIM LP, SCWENGER V, ZEIER M, SOMMERER C, MORATH C. (2009) *Infektionen nach Nierentransplantation*. Nephrologe, 4:239–249

KLOFT C, JAEHDE U. (2010) *Dosisindividualisierung*. In: JAEHDE U, RADZIWILL R, KLOFT C (Hrsg.), Klinische Pharmazie, 3.Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 231-256

KNIGHT SR, MORRIS PJ. (2010) *Steroid Avoidance or Withdrawal After Renal Transplantation Increases the Risk of Acute Rejection but Decreases Cardiovascular Risk. A Meta-Analysis*. Transplantation, 89(1):1-14

KNORR JP, SJEIME M, BRAITMAN LE, JAWA P, ZAKI R, ORTIZ J. (2014) *Concomitant Proton Pump Inhibitors With Mycophenolate Mofetil and the Risk of Rejection in Kidney Transplant Recipients*. Transplantation, 97(5):518-524

KOFLER S, WOLF C, SHVETS N, SISC Z, MÜLLER T, BEHR J, SOHN HY, VOGESER M, SHIPKOVA M, MEISER B, STEINBECK G, REICHART B, KACZMAREK I. (2011) *The proton pump inhibitor pantoprazole and its interaction with enteric-coated mycophenolate sodium in transplant recipients*. J Heart Lung Transplant, 30(5):565-71

KRAMAR R. (2013) *Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister (ÖDTR): Nierenersatztherapie in Österreich – Jahresbericht 2012*. <http://www.nephro.at/oedr2012/oedr2012.htm> (Zugriff am 08.05.2014)

KUBAK BM, MAREE CL, PEGUES DA, HWANG A. (2005) *Infections in Kidney Transplantation*. In: DANOVITCH GM (Hrsg.), Handbook of Kidney Transplantation, 4. Auflage. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, S. 279-333

KYUPER DR. (2008) *Influence of interactions between immunosuppressive drugs on therapeutic drug monitoring*. Ann Transplant, 13(3):11-18

KYUPERS DRJ. (2009) *Immunotherapy in Elderly Transplant Recipients – A Guide to Clinically Significant Drug Interactions*. Drugs Aging, 26(9):715-737

LANE JT, ODEGAARD DE, HAIRE CE, COLLIER DS, WRENSHALL LE, STEVENS RB. (2011) *Sitagliptin therapy in kidney transplant recipients with new-onset diabetes after transplantation.* Transplantation, 92(10):e56-7

LEVEY AS, CORESH J, GREENE T, MARSH J, STEVENS LA, KUSEK JW, VAN LENTE F. (2007) *Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values.* Clin Chem, 53(4):766-72.

LEVEY AS, GREENE T, KUSEK JW, BECK GJ, MDRD Study Group. (2000) *A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [Abstract].* J Am Soc Nephrol, 11:A0828.

MANITPISITKUL W, McCANN E, LEE S, WEIR MR. (2009) *Drug interactions in transplant patients: what everyone should know*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 18:404-411

MARQUITO AB, FERNANDES NM, COLUGNATI FA, DE PAULA RB. (2014) *Identifying potential drug interactions in chronic kidney disease patients.* J Bras Nefrol, 36:26-34

MATAS AJ, SMITH JM, SKEANS MA, THOMPSON B, GUSTAFSON SK, SCHNITZLER MA, STEWART DE, CHERIKH WS, WAINRIGHT JL, SNYDER JJ, ISRANI AK, KASISKE BL. (2014) *OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney.* Am J Transplant, 14(1):11-44

MEDIQ (Online-Datenbank). (2013) mediQ und PDAG 2013 <https://www.mediq.ch> (Zugriff am 30.10.2013)

MEDIQ (Online-Datenbank). (2014) mediQ und PDAG 2014 <https://www.mediq.ch> (Zugriff am 6.6.2014)

MEDIS (Medikamenten-Informations-System). (2013) *Arzneimittel-Interaktionen Mikropharm 1.* Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft m.b.H., Wien, <http://medis.akhwien.at> (Zugriff am 30.10.2013)

MICROMEDEX® Solutions (Online-Datenbank). (2013) Truven Health Analytics Inc. 2012-2013, Greenwood Village, <http://www.micromedexsolutions.com> (Zugriff am 30.10.2013)

MICROMEDEX® Solutions (Online-Datenbank). (2014) Truven Health Analytics Inc. 2012-2014, Greenwood Village, <http://www.micromedexsolutions.com> (Zugriff am 6.6.2014)

MÜLLER A. (2009) *Nierentransplantation*. In: NOWACK R, BIRCK R, WEINREICH T (Hrsg.), Dialyse und Nephrologie für Fachpersonal, 3. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 339-356

MUTSCHLER E, GEISSLINGER G, KROEMER HK, MENZEL S, RUTH P. (2012) *Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.* Hrsg.: MUTSCHLER E, GEISSLINGER G, KROEMER HK, MENZEL S, RUTH P, 10. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 95 – 102.

NALLI N, STEWART-TEIXEIRA L, DIPCHAND AI. (2006) *Amiodarone-sirolimus/Tacrolimus interaction in a pediatric heart transplant patient.* Pediatr Transplantation, 10:736-739

NAST CC, COHEN AH. (2005) *Pathology of Kidney Transplantation*. . In: DANOVITCH GM (Hrsg.), Handbook of Kidney Transplantation, 4. Auflage. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, S. 369-389

NOORDZIJ M, KRAMER A, ABAD DIEZ JM, ALONSO DE LA TORRE R, ARCOS FUSTER E, BIKBOV BT, BONTHUIS M, BOUZAS CAAMANOS E, CALA S, CASKEY FJ, CASTRO DEL LA NUEZ P, CERNEVSKIS H, COLLART F, DIAZ TEJEIRO R, DJUKANOVIC L, FERRER-ALAMAR M, FINNE P,DE LOS ANGELOS GARCIA BAZAGA M,GARNEATA L, GOLAN E, FERNANDEZ RG, HEAF JG, HOITSMA A, IOANNIDIS GA, KOLESNYK M, KRAMAR R, LASALLE M, LEIVESTAD T, LOPOT F, VAN DE LUIJTGAARDEN MWM, MACARIO F, MAGAZ A, MARTIN ESCOBAR E, DE MEESTER J, METCALFE W, OTS-ROSENBERG M, PALSSON R, PINERA C, PIPPIAS M, PRÜTZ KG, RATCOVIC M, RESIC H, RODRIGUEZ HERNANDEZ A, RUTKOWSKI B, SPUSTOVA V, STEL VS, STOJCEVA-TANEVA O, SÜLEYMANLAR G, WANNER C, JAGER KJ. (2014) *Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2011 ERA–EDTA Registry Annual Report*. Clin Kidney J, 7:227–238

NOWACK R, BIRCK R, WEINREICH T. (2009) *Dialyse und Nephrologie für Fachpersonal.* Hrsg.: NOWACK R, BIRCK R, WEINREICH T, 3. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 51-66 und S. 89-103

PALMER SC, NAVANEETHAN SD, CRAIG JC, PERKOVIC V, JOHNSON DW, NIGWEKAR SU, HEGBRANT, STRIPPOLI GFM. (2014) *HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients.* Cochrane Database of Systematic Reviews, 1:CD005019

PASCUAL J, ZAMORA J, GALEANO C, ROYUELA A, QUEREDA C. (2009) *Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients (Review)*. Cochrane Database Syst Rev, 1:CD005632

PASINA L, DJADE CD, NOBILI A, TETTAMANTI M, FRANCHI C, SALERNO F, CORRAO S, MARENGONI A, IORIO A, MARCUCCI M, MANUCCI P. (2013) *Drug-drug interactions in a cohort of hospitalized elderly patients.* Pharmacoepidemiol Drag Saf, 22(10):1054-60

PENG CC, GLASSMAN PA, MARKS IR, FOWLER C, CASTIGLIONE B, GOOD CB. (2006) *Retrospective Drug Utilization Review: Incidence of Clinically Relevant Potential Drug-Drug Interactions in a Large Ambulatory Population*. J Managed Care Pharm, 9(6):513-22

PHAM PAT, SLAVOV C, PHAM PTT, WILKINSON AH. (2010) *Post-transplant Cardiovascular Disease.* In: McKAY DB, STEINBERG SM (Hrsg.), Kidney Transplantation: A Guide to the Care of Kidney Transplant Recipients, 2010. Springer Science+Business Media LLC, New York, S. 237-254

PHAM PTT, PHAM PCT, DANOVITCH GM. (2010) *The Acute Care of the Transplant Recipient*. In: McKAY DB, STEINBERG SM (Hrsg.), Kidney Transplantation: A Guide to the Care of Kidney Transplant Recipients, 2010. Springer Science+Business Media LLC, New York, S. 207-232

PLAYFORD EG, WEBSTER AC, CRAIG JC, SORRELL TC. (2004) *Antifungal agents for preventing fungal infections in solid organ transplant recipients (Review).* Cochrane Database Syst Rev., 3:CD004291.

RAMA M, VISWANATHAN G, ACHARYA LD, ATTUR RP, REDDY PN, RAGHAVAN SV. (2012) *Assessment of Drug-Drug Interactions amon Renal Failure Patients of Nephrology Ward in a South Indian Tertiary Care Hospital.* Indian J Pharm Sci, 74(1):63-68

REIS AMM, CASSIANI SHB. (2011) *Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brasil.* Clinics, 66(1):9-15

RIELLA LV, GABARDI S, CHANDRAKER A. (2012) *Dyslipidemia and Its Therapeutic Challenges in Renal Transplantation*. Am J Transplant, 12:1975–1982

ROSTAING L, VINCENTI F, GRINYÓ J; RICE KM, BRESNAHAN B; STEINBERG S, GANG S, GAITE LE, MOAL MC, MONDRAGÓN-RAMIREZ GA, KOTHARI J, PUPIM L; LARSEN CP. (2013) *Long-Term Belatacept Exposure Maintains Efficacy and Safety at 5 Years: Results From the Long-Term Extension of the BENEFIT Study*. Am J Transplant, 13:2875–2883

SAHADEVAN M, KASISKE BL. (2005) *Long-Term Posttransplant Management and Complications*. In: DANOVITCH GM (Hrsg.), Handbook of Kidney Transplantation, 4. Auflage. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, S. 234-278

SANTOS CAQ, BRENNAN DC. (2010) *Infections in Kidney Transplant Recipients*. In: McKAY DB, STEINBERG SM (Hrsg.), Kidney Transplantation: A Guide to the Care of Kidney Transplant Recipients, 2010. Springer Science+Business Media LLC, New York, S. 277-309

SCHÄFFLER A, BOLLHEIMER C, BÜTTNER R, GIRLICH C, ASLANIDIS C, DIETMAIER W, BALA M, GURALNIK V, KARRASCH T und WURM S. (2013) *Kohlenhydratstoffwechsel*. In: SCHÄFFLER A (Hrsg.), BOLLHEIMER C, BÜTTNER R, GIRLICH C, Funktionsdiagnostik in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel, 2. Auflage. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, S. 22-25

SCHILD HJ, FÖRSTERMANN U. (2009*) Immunpharmakologie und Pharmakotherapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen*. In: AKTORIES K, FÖRSTERMANN U, HOFMANN F, STARKE K (Hrsg.), Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 10. Auflage. Urban & Fischer Verlag, München, S357-394

SHULLO MA, ROSE ML, VIVAS C, JORDAN ML, SCANTLEBURY VP, JAIN A, CORRY RJ, FUNG JJ, McCAULEY J, JOHNSTON J, SHAPIRO R. (2002) *Hemorrhagic Complications of Enoxaparin and Aspirin in Patients with Kidney Transplants*. Pharmacotherapy, 22(2):184–187

SOLEZ K, COLVIN RB, RACUSEN LC, HAAS M, SIS B,MENGEL M, HALLORAN PF; BALDWIN W,BANFI G, COLLINS AB, COSIO F, DAVID DSR, DRACHENBERG C, EINECKE G,FOGO AB, GIBSON IW, GLOTZ D, ISKANDAR SS, KRAUS E, LERUT E, MANNON RB, MIHATSCH M, NANKIVELL BJ, NICKELEIT V, PAPADIMITRIOU JC, RANDHAWA P, REGELE H, RENAUDIN K, ROBERTS I, SERON D, SMITH RN, VALENTE M. (2008) *Banff 07 Classification of Renal Allograft Pathology: Updates and Future Directions*. Am J Transplant, 8:753–760

SOLEZ K, RACUSEN LC. (2013) *The Banff classification revisited*. Kidney Int, 83(2):201–206

STAHLMANN R, LODE H. (2009) *Antibiotika und Chemotherapeutika – antiinfektiöse Therapie.* In: AKTORIES K, FÖRSTERMANN U, HOFMANN F, STARKE K (Hrsg.), Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 10. Auflage. Urban & Fischer Verlag, München, S. 882-897

STEMER G, ZEHETMAYER S, LEMMENS-GRUBER R. (2009) *Evaluation of risk factor management of patients treated on an internal nephrology ward: a pilot study.* BMC Clin Pharmacol, 9:15

STRAUBHAAR B, KRÄHENBÜHL S, SCHLIENGER RG. (2006) *The Prevalence of Potential Drug-Drug Interactions in Patients with Heart Failure at Hospital Discharge.* Drug Saf, 29(1):79-90

STRID H, SIMREN M, BJÖRNSSON ES. (2003) *Overuse of acid suppressant drugs in patients with chronic renal failure.* Nephrol Dial Transplant, 18:570–575

SURMAN OS, COSIMI AB, DiMARTINI A. (2009) *Psychiatric Care of Patients Undergoing Organ Transplantation.* Transplantation, 87(12):1753-61

THEWS G, MUTSCHLER E, VAUPEL P. (1999) *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. Hrsg..: THEWS G, MUTSCHLER E, VAUPEL P, 5. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, S. 143-165

TROFE-CLARK J, LEMONOVICH TL and the AST Infectious Diseases Community of Practice. (2013) *Interactions Between Anti-Infective Agents and Immunosuppressants in Solid Organ Transplantation.* Am J Transplant, 13:318-326

VAN MAARSEVEEN EM, ROGERS CC, TROFE-CLARK J, VAN ZUILEN AD, MUDRIKOVA T. (2012) *Drug-Drug Interactions Between Antiretroviral and Immunosuppressive Agents in HIV-Infected Patients After Solid Organ Transplantation: A Review*. AIDS Patients Care STDS, 26(10):568-81

VAN ROON EN, FLIKWEERT S, LE COMTE M, LANGENDIJK PNJ, KWEE-ZUIDERWIJK WJM, SMITS P, BROUWERS JRBJ. (2005) *Clinical Relevance of Drug-Drug Interactions – A Structured Assessment Procedure.* Drug Saf, 28(12):1131-1139

VINCENTI F, CHARPENTIER B, VANRENTERGHEM Y, ROSTAING L, BRESNAHAN B, DARJI P, MASSARIG G, MONDRAGON-RAMIREZ GA, AGARWAL M, DI RUSSO G, LIN CS; GARG P, LARSEN CP. (2010) *A Phase III Study of Belatacept-based Immunosuppression Regimens versus Cyclosporine in Renal Transplant Recipients (BENEFIT Study).* Am J Transplant, 10:535-546

VITRY AI. (2006) *Comparative assessment of four drug interaction compendia.* Br J Clin Pharmacol, 63:709-714

VONBACH P, DUBIED A, KRÄHENBÜHL S, BEER J. (2008) *Evaluation of frequently used Drug Interaction Screening Programs*. Pharm World Sci, 30:367-374

VONBACH P, DUBIED A, KRÄHENBÜHL S, BEER JH. (2008) *Prevalence of drug-drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine*. Eur J Intern Med, 19(6):413-420

WANG LM, WONG M, LIGHTWOOD JM, CHENG CM. (2010) *Black Box Warning Contraindicated Comedications: Concordance Among Three Major Drug Interaction Screening Programs.* Ann Pharmacother, 44(1):28-34

WHO (World Health Organization). (09.12.2013) *Global Database on Body Mass Index.* <http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html> (Zugriff am 09.12.2013).

WHOCC (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology). (20.12.2012) *ATC/DDD Index 2013.* <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/> (Zugriff am 10.12.2013)

ZORINA OI, HAUEIS P, SEMMLER A, MARTI I, GONZENBACH RR, GUZEK M, KULLAK-UBLICK GA, WELLER M, RUSSMANN S. (2012) *Comparative evaluation of the drug interaction screening programs MediQ and ID PHARMA CHECK in neurological inpatients.* Pharmacoepidemiol Drug Saf, 21:872-880

# APPENDIX

## Von allen 3 Datenbanken eruierte potentielle AAI

| | AZS1 | AZS2 | MM | MS | MQ | Zeitpunkt | Patienten (N) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Carvedilol | Insulin | MO | M | 1 | A/E | 15/26 |
| 2 | Amlodipin | Carvedilol | MO | L | 1 | A/E | 15/17 |
| 3 | Carvedilol | Doxazosin | MO | L | 1 | A/E | 12/19 |
| 4 | Insulin | Levothyroxin | MO | L | 1 | A/E | 11/17 |
| 5 | ASS | Prednisolon | MO | M | 2 | A/E | 10/21 |
| 6 | ASS | Insulin | MO | L | 1 | A/E | 6/20 |
| 7 | ASS | Enoxaparin | MA | M/L | 2 | A/E | 9/14 |
| 8 | Bisoprolol | Insulin | MO | M | 1 | A/E | 9/8 |
| 9 | Enalapril | Trimethoprim | MO | M | 2 | A/E | 8/5 |
| 10 | Amlodipin | Bisoprolol | MO | L | 1 | A/E | 5/7 |
| 11 | ASS | Furosemid | MO | M | 1 | A/E | 5/6 |
| 12 | ASS | Carvedilol | MO | M | 1 | A/E | 4/6 |
| 13 | Insulin | Nebivolol | MO | M | 1 | A/E | 4/4 |
| 14 | Ciprofloxacin | Insulin | MA | L | 2 | A/E | 4/2 |
| 15 | Spironolacton | Tacrolimus | MA | L | 2 | E | 4 |
| 16 | Amlodipin | Nebivolol | MO | L | 1 | A/E | 3/3 |
| 17 | Amlodipin | Metoprolol | MO | L | 1 | A/E | 3/2 |
| 18 | Insulin | Metoprolol | MO | M | 1 | A/E | 3/2 |
| 19 | Amiodaron | Bisoprolol | MA | M | 2 | E | 3 |
| 20 | ASS | Torasemid | MO | M | 1 | E | 3 |
| 21 | Furosemid | Lisinopril | MO | L | 1 | A | 3 |
| 22 | Bisoprolol | Doxazosin | MO | L | 1 | A/E | 2/3 |
| 23 | Doxazosin | Metoprolol | MO | L | 1 | A/E | 2/3 |
| 24 | Amlodipin | Simvastatin | MA | L | 2 | A/E | 2/2 |
| 25 | ASS | Enalapril | MO | M | 1 | A/E | 2/2 |
| 26 | Clopidogrel | Enoxaparin | MA | L | 2 | A/E | 2/2 |
| 27 | Enoxaparin | Sertralin | MA | L | 1 | A/E | 2/2 |
| 28 | Kalzium | Levothyroxin | MO | M | 2 | A/E | 2/2 |
| 29 | Enalapril | Furosemid | MO | L | 1 | A/E | 2/1 |
| 30 | ASS | Clopidogrel | MA | M | 2 | E | 2 |
| 31 | ASS | Ramipril | MO | M | 1 | E | 2 |
| 32 | ASS | Dexamethason | MO | M | 2 | A | 2 |
| 33 | Clonidin | Mirtazapin | MA | M | 2 | E | 2 |
| 34 | Eisen(II)Sulfat | Magnesium | MI | L | 1 | E | 2 |
| 35 | Furosemid | Ramipril | MO | L | 1 | A | 2 |
| 36 | Nifedipin | Tacrolimus | MO | M | 2 | A | 2 |
| 37 | Amiodaron | Tacrolimus | MA | L | 3 | A/E | 1/3 |
| 38 | ASS | Escitalopram | MA | M/L | 1 | A/E | 1/3 |
| 39 | Amiodaron | Nebivolol | MA | M | 2 | A/E | 1/1 |
| 40 | ASS | Metoprolol | MO | M | 1 | A/E | 1/1 |
| 41 | ASS | Lisinopril | MO | M | 1 | A/E | 1/1 |

| | AZS1 | AZS2 | MM | MS | MQ | Zeitpunkt | Patienten (N) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 42 | ASS | Sertralin | MA | M/L | 1 | A/E | 1/1 |
| 43 | Bisoprolol | Digitoxin | MO | L | 1 | A/E | 1/1 |
| 44 | Bisoprolol | Salmeterol | MA | M | 2 | A/E | 1/1 |
| 45 | Bisoprolol | Formoterol | MA | M | 1 | A/E | 1/1 |
| 46 | Kalium | Lisinopril | MA | M | 2 | A/E | 1/1 |
| 47 | Lamivudin | Trimethoprim | MI | L | 1 | A/E | 1/1 |
| 48 | Nebivolol | Salmeterol | MA | M | 2 | A/E | 1/1 |
| 49 | Prednisolon | Primidon | MO | M | 1 | A/E | 1/1 |
| 50 | Allopurinol | Enalapril | MA | M | 1 | A | 1 |
| 51 | Amitriptylin | Quetiapin | MA | M | 2 | A | 1 |
| 52 | Amphotericin B | Ciclosporin A | MO | L | 2 | E | 1 |
| 53 | ASS | Candesartan | MO | M | 1 | A | 1 |
| 54 | ASS | Spironolacton | MO | M | 1 | E | 1 |
| 55 | ASS | Ticagrelor | MA | M | 1 | A | 1 |
| 56 | Budesonid | Nebivolol | MA | M | 1 | A | 1 |
| 57 | Buprenorphin | Hydromorphon | MA | M | 2 | A | 1 |
| 58 | Candesartan | Kalium | MO | M | 2 | A | 1 |
| 59 | Ciprofloxacin | Sucralfat | MO | M | 1 | A | 1 |
| 60 | Ciprofloxacin | Trazodon | MA | M | 1 | A | 1 |
| 61 | Clopidogrel | Escitalopram | MA | L | 1 | E | 1 |
| 62 | Dalteparin | Escitalopram | MA | L | 2 | A | 1 |
| 63 | Digitoxin | Furosemid | MA | L | 2 | A | 1 |
| 64 | Digitoxin | Levothyroxin | MO | L | 1 | A | 1 |
| 65 | Diltiazem | Tacrolimus | MO | M | 2 | E | 1 |
| 66 | Enalapril | Torasemid | MO | L | 1 | E | 1 |
| 67 | Erythromycin | Tacrolimus | MA | M | 3 | E | 1 |
| 68 | Hydrochlorothiazid | Prednisolon | MO | L | 1 | A | 1 |
| 69 | Insulin | Levofloxacin | MA | L | 2 | E | 1 |
| 70 | Kalzium | Eisen(II)Sulfat | MI | L | 1 | E | 1 |
| 71 | Levofloxacin | Sucralfat | MO | M | 2 | E | 1 |
| 72 | Lisinopril | Torasemid | MO | L | 1 | E | 1 |
| 73 | Nebivolol | Verapamil | MA | M | 2 | A | 1 |
| 74 | Tacrolimus | Verapamil | MO | M | 1 | A | 1 |

*AZS* Arzneistoff; *MM* Micromedex®2.0; *MS* MEDIS®; *MQ* MediQ®; *A* Aufnahme; *E* Entlassung;

# CURRICULUM VITAE

## Julia Petrak

- **SCHULBILDUNG**

| | |
|---|---|
| 1992 – 1996 | Besuch der Volksschule Schwand im Innkreis |
| 1996 – 2004 | Besuch des Bundesgymnasiums Braunau am Inn |

- **STUDIUM**

| | |
|---|---|
| Oktober 2004 | Beginn des Diplomstudiengangs Pharmazie an der Universität Wien |
| Juni 2007 | Abschluss des 1. Abschnitts |
| März 2014 | Abschluss des 2. Abschnitts |

Wien, Jänner 2015