

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
-Pädiatrische Hämatologie und Onkologie-
-Direktor: Univ.-Prof. Dr.med. Heribert Jürgens-

**Vier Arzneimittelinteraktionsdatenbanken im Vergleich-
Eine Untersuchung im Kontext komplexer pädiatrisch-onkologischer
Arzneimittelverordnungen**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Witczak, Jaclyn

aus Warendorf

2013

Gedruckt mit freundlicher Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. h.c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Joachim Boos

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Paulussen

Tag der mündlichen Prüfung: 04. März 2013

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde
-Pädiatrische Hämatologie und Onkologie-
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Heribert Jürgens
Referent: Prof. Dr. med. Joachim Boos
Korreferent: Prof. Dr. med. Michael Paulussen

ZUSAMMENFASSUNG

Vier Arzneimittelinteraktionsdatenbanken im Vergleich- Eine Untersuchung im Kontext komplexer pädiatrisch-onkologischer Arzneimittelverordnungen

Witczak, Jaclyn

Hintergrund: Pädiatrisch-onkologische Patienten repräsentieren ein Risikokollektiv für Arzneimittelinteraktionen. Es stellt sich die Frage, inwiefern Arzneimittelinteraktionsdatenbanken als hilfreiche und effiziente Entscheidungsunterstützungssysteme, sowohl zur Detektion von, als auch zur Informationsgewinnung über potentielle Arzneimittelinteraktionen dienen können.

Methoden: Es erfolgte ein Vergleich der Arzneimittelinteraktionsdatenbanken Drug-Reax[®], Drug Interaction Facts[®], ifap index[®]KLINIK und Lexi-Interact[®]. Dazu wurden die Ergebnisse einer, auf Basis einer vorher definierten Arzneimittelliste durchgeführten Interaktionsrecherche, analysiert. Zudem erfolgte eine qualitative Bewertung der Datenbanken an Hand eines selbst definierten Bewertungssystems. In der Anwendungsphase wurden über einen Zeitraum von 30 Tagen Daten über die Medikation, Alter, Geschlecht und Laborbefunde von insgesamt 50 Patienten einer Station für pädiatrische Hämatologie und Onkologie gesichtet und Interaktionsrecherchen mit den vier Interaktionsdatenbanken durchgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt 125 Wirkstoffe (57 Zytostatika und Immunsuppressiva, 68 Supportivtherapeutika) wurden zur Interaktionsrecherche in die untersuchten Interaktionsdatenbanken eingegeben. Dabei wurden zwischen 125 und 160 Interaktionswarnungen generiert. Sowohl in der Anzahl detektierter potentieller Interaktionen, als auch in der Schweregradeinteilung und der Risikoeinschätzung bestehen große Unterschiede zwischen den untersuchten Datenbanken. Es werden viele für die Praxis irrelevante Interaktionswarnungen von den Datenbanken generiert.

Die maximale Anzahl an einem Tag eingenommener Wirkstoffe variiert in der Anwendungsphase zwischen 3 und 13. Insgesamt wurden 364 Interaktionswarnungen für alle Patienten generiert. 84% der untersuchten Patienten wurden Arzneimittelkombinationen mit dem Potential für Arzneimittelinteraktionen verabreicht. Die Trefferhäufigkeit potentiell schwerwiegender Interaktionen liegt in der Summe aller vier Datenbanken bei 54%. Bei Betrachtung einzelner Datenbanken werden zwischen 12 und 32% der Kombinationen als potentiell interaktionsbelastet angegeben. Pro Patient sind durchschnittlich 9 Interaktionswarnungen generiert worden. Dabei lag das Maximum bei 20 Interaktionswarnungen pro Patient.

Durch die fehlende Konkordanz zwischen den Datenbanken, das Fehlen einer standardisierten Bewertung des Schweregrades und der klinischen Relevanz potentieller Interaktionen, sowie einer Betrachtung patientenspezifischer Risikofaktoren, erscheinen die untersuchten Interaktionsdatenbanken für den klinischen Gebrauch momentan noch wenig praktikabel und können zurzeit eher als Screeningtool dienen.

Tag der mündlichen Prüfung: 04.März 2013

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Vier Arzneimittelinteraktionsdatenbanken im Vergleich-

**Eine Untersuchung im Kontext komplexer pädiatrisch-onkologischer
Arzneimittelverordnungen**

in der/im (Klinik, Institut, Krankenanstalt):

Universitätsklinikum Münster, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

unter Anleitung von: **Herrn Prof. Dr. med. Joachim Boos**

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeit angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Dortmund, 07.03.2013
Ort, Datum

Jaclyn Witczak

I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis

II. Abbildungsverzeichnis

III. Tabellenverzeichnis

IV. Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Begriffsdefinitionen	1
1.2	Klassifizierung von Arzneimittelinteraktionen	2
1.2.1	Pharmakokinetische Interaktionen.....	2
1.2.1.1	<i>Absorption</i>	3
1.2.1.2	<i>Verteilung</i>	5
1.2.1.3	<i>Metabolisierung</i>	6
1.2.1.4	<i>Elimination</i>	10
1.2.2	Pharmakodynamische Interaktionen.....	11
1.2.3	Pharmazeutische Interaktionen.....	12
1.2.4	Spezielle Aspekte der Pharmakokinetik in der Pädiatrie und besonders der pädiatrischen Onkologie.....	12
1.3	Pharmakovigilanz	16
1.3.1	Spontanmeldesysteme.....	19
1.3.2	Pharmakovigilanz in der Pädiatrie und der pädiatrischen Onkologie.....	21
1.4	Bedeutung von Medikationsfehlern, unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Arzneimittelinteraktionen	23
1.5	Fragestellung	29
2	Material und Methoden	33
2.1	Arzneimittelinteraktionsdatenbanken	33
2.2	Datenaufbereitung	33
2.2.1	Apothekenliste.....	33
2.2.2	Punktwertesystem zur Evaluation allgemeiner Kriterien.....	37
2.2.3	Datenakquirierung auf der Station für pädiatrische Hämatologie und Onkologie des UKM.....	38

3	Ergebnisse	40
3.1	Vergleich der Interaktionsdatenbanken	40
3.1.1	Micromedex Drug-Reax® Interaktionsdatenbank	40
3.1.2	Drug Interaction Facts® 4.0 Interaktionsdatenbank	42
3.1.3	Lexi-Interact® Interaktionsdatenbank	46
3.1.4	ifap index®KLINIK Interaktionsdatenbank	50
3.1.5	Verteilung der generierten Interaktionswarnungen nach Schweregrad	52
3.1.6	Dokumentationsqualität der Datenbanken	53
3.1.7	Anzahl nicht gefundener Wirkstoffe	54
3.1.8	Wirkstoffe mit hohem Interaktionspotential	55
3.1.9	Interaktionen, die nur von einer der Datenbanken detektiert worden sind	56
3.1.10	Signifikanz/Risk Rating	57
3.1.11	Übereinstimmung der vier Datenbanken	59
3.1.12	Gesamtbewertung allgemeiner Kriterien	60
3.2	Die Anwendungsphase	62
3.2.1	Stammdaten	62
3.2.2	Verteilung der generierten Interaktionswarnungen nach Schweregrad	63
3.2.3	Signifikanz/Risk-Rating	66
3.2.4	Übereinstimmung der vier Datenbanken	67
4	Diskussion	70
4.1	Vergleich der Datenbanken	70
4.1.1	Schweregradeinteilung	72
4.1.2	Signifikanz und Risikoeinschätzung	76
4.1.3	Dokumentationsqualität	78
4.1.4	Allgemeine Kriterien	79
4.1.4.1	Update-Frequenz	79
4.1.4.2	Sprache	80
4.1.4.3	Speicherfunktion	80
4.1.4.4	Gesamtpunktzahl	80
4.2	Auswertung der Anwendungsphase	83
4.2.1	Interaktion Fluorouracil mit Metronidazol	89
4.2.2	Interaktion Fluconazol mit Quetiapin	90

4.2.3	Interaktion Rituximab mit blutdrucksenkenden Medikamenten.....	92
4.2.4	Interaktion Amphotericin mit Glucocorticoiden	93
4.3	Optimierungspotential der Interaktionsdatenbanken.....	95
4.3.1	Evidenz und Dokumentationsqualität.....	95
4.3.2	Klinische Relevanz	96
4.3.3	Wünschenswerte zusätzliche Funktionen	100
4.4	Andere Strategien zur Minimierung des Risikos für schwerwiegende Arzneimittelinteraktionen	101
4.5	Limitationen	105
4.6	Ausblick.....	107
4.6.1	Entscheidungsunterstützungssysteme.....	107
4.6.2	Elektronische Gesundheitskarte (eGK).....	108
4.7	Schlussfolgerung	110

V. Literaturverzeichnis

VI. Lebenslauf

VII. Danksagung

VIII. Anhang

II. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Übersicht einer Interaktionsmonographie der Drug-Reax [®] Interaktionsdatenbank (DRUGDEX [®] System [Internet database] 2010).....	42
Abbildung 2: Übersicht einer Interaktionsmonographie der Drug Interaction Facts [®] Datenbank (Facts & Comparisons [®] eAnswers[online]. 2010).....	46
Abbildung 3: Übersicht einer Interaktionsmonographie der Lexi-Interact [®] Datenbank (Lexi-Comp Online [®] 2010).....	50
Abbildung 4: Übersicht einer Interaktionsmonographie der ifap index [®] KLINIK Datenbank (ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH 2010).....	52
Abbildung 5: Anzahl der potentiellen Interaktionen nach Schweregrad.....	53
Abbildung 6: Anzahl der potentiellen Interaktionen nach Schweregrad, die nur von der jeweiligen Datenbank detektiert worden sind	56
Abbildung 7: Schweregradbewertung im Bezug auf das Signifikanzniveau/Risk- Rating.....	58
Abbildung 8: Anzahl unterschiedlicher Medikamente die den Patienten verabreicht wurden.....	63
Abbildung 9: Anzahl Interaktionswarnungen pro Patient	64
Abbildung 10: Verteilung der Interaktionswarnungen nach Schweregrad in der Anwendungsphase.....	65
Abbildung 11: Schweregradbewertung im Bezug auf das Signifikanzniveau/Risk-Rating in der Anwendungsphase.....	67
Abbildung 12: Anzahl der detektierten potentiellen Interaktionen im Bezug auf die Anzahl verabreichter Medikamente	84

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die zwanzig am häufigsten geordneten Supportiva und Zytostatika/Immunsuppressiva	36
Tabelle 2: Punktwertesystem zur Evaluation allgemeiner Kriterien	37
Tabelle 3: Dokumentationsqualität nach Schweregrad	54
Tabelle 4: Top 10 der am häufigsten interagierenden Wirkstoffe	55
Tabelle 5: Übereinstimmung der Interaktionsgruppen der Datenbanken	59
Tabelle 6: Korrelation der Datenbanken untereinander bezgl. der Anzahl potentieller Interaktionen	60
Tabelle 7: Vergleich allgemeiner Kriterien der Datenbanken	61
Tabelle 8: Geschlechtsverteilung und Anzahl der Medikamente der Patienten	62
Tabelle 9: Übereinstimmung der Interaktionsgruppen der Datenbanken	68
Tabelle 10: Korrelation der Datenbanken untereinander bezgl. der Anzahl detektierter Interaktionen.....	68
Tabelle 11: Gegenüberstellung der Interaktionen die in allen vier Datenbanken enthalten sind.....	69
Tabelle 12: Interaktionen, die im Datenbankvergleich von allen Datenbanken als „schwerwiegend“ bezeichnet werden.	73

IV. Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADE	Adverse drug event
ADR	Adverse drug reaction
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AMG	Arzneimittelgesetz
CoA	Coenzym A
CDSS	Clinical decision support system
CPOE	Computerized Physician Order Entry
CYP	Cytochrome P450
DDI	Drug-drug interaction
eGK	elektronische Gesundheitskarte
EKG	Elektrokardiographie
EMA	European Medicines Agency
et al.	et alia
EU	Europäische Union
EVCTM	EudraVigilance Clinical Trial Module
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IOM	Institute of Medicine
KNMP	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
MDR	Multi drug resistance
Mesna	2-Mercaptoethansulfonat-Natrium

max.	Maximum
min.	Minimum
mmol	Millimol
ms	Millisekunde
N/A	Not Applicable
NSAID	Non steroidal anti-inflammatory drugs
OATP	Organic anion-transporting polypeptide
PDA	Personal Digital Assistant
P-gp	P-Glykoprotein
PTLD	Post-transplant lymphoproliferative disorder
QTc-Zeit	korrigierte QT-Zeit
U.S.	United States
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UKM	Universitätsklinikum Münster
USA	United States of America
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
γ-GT	γ-Glutamyltranspeptidase

1 Einleitung

1.1 Begriffsdefinitionen

Laut WHO ist eine unerwünschte Arzneimittelwirkung eine Reaktion auf ein Medikament, „welche schädlich und unbeabsichtigt ist und welche bei den üblichen Dosierungen für die Prophylaxe, Diagnose oder Therapie einer Krankheit oder zur Veränderung der physiologischen Funktionen auftritt“ (World Health Organization 1972).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) werden unterteilt in Typ A, dosisabhängige und pharmakologische und Typ B, nicht dosisabhängige. Klinisch relevant sind vor allem die UAWs Typ A, da sie am häufigsten, meist vorhersehbar sind und prinzipiell vermeidbar sein könnten (Edwards et al. 2000).

Zudem wird in der angloamerikanischen Literatur zwischen „ADE, adverse drug effect“ und „ADR, adverse drug reaction“ differenziert. Dabei bezeichnet eine „ADR“ das, was unter der WHO-Definition einer unerwünschten Arzneimittelwirkung zu finden ist und setzt eine bestimmungsgemäße Anwendung des Arzneimittels in korrekter Dosierung voraus. Unter „adverse effect“ werden alle unerwünschten Effekte, wie toxische Effekte auf Grund einer zu hohen Dosis oder auch Nebeneffekte, die nichts mit der intendierten pharmakologischen Wirkung gemein haben, verstanden. Häufig werden die beiden Begriffe synonym genutzt.

Davon abzugrenzen ist jedoch das „AE, adverse event“. Dieser Begriff wird häufig auch als unerwünschtes Arzneimittelereignis übersetzt. Die EMA („European Medicines Agency“) hat in einer Richtlinie zum „Clinical safety data management“ im Jahr 2004 die Terminologie des „AE“ beschrieben. Demnach wird als „adverse event“ eine nicht intendierte Reaktion bezeichnet, welche jegliches unerwünschte Auftreten eines Symptomes oder eines veränderten Laborwertes bezeichnet, das im zeitlichen Bezug zu der Verabreichung oder der Benutzung von medizinischen Produkten steht. Hier ist nicht klar, ob die Benutzung oder Verabreichung ursächlich für den Effekt ist. Somit besteht im

Gegensatz zur „ADR“ und „ADE“ dieser Terminologie zur Folge keine sicher nachweisbare kausale Beziehung zwischen der unerwünschten Reaktion und dem Wirkstoff. Medikationsfehler, wie eine unsachgemäße Dosierung werden jedoch auch durch den Begriff des „adverse event“ mit berücksichtigt (Gosch et al. 2010). Unter dem Begriff Medikationsfehler „medication error“ wird jeglicher Fehler bei der Verschreibung, Zubereitung oder Verabreichung eines Medikamentes verstanden (Gosch et al. 2010).

Die Änderung der EU- Richtlinie zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Pharmakovigilanz aus dem Jahr 2010 2010/84/EU fordert eine Änderung der Definition des Begriffes Nebenwirkung. Dieser soll nun auch Medikationsfehler, Fehlgebrauch und Missbrauch eines Arzneimittels mit einbeziehen (Das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union (2010) Richtlinie 2010/84/EU).

Eine Arzneimittelinteraktion repräsentiert eine Untergruppe der unerwünschten Arzneimittelwirkungen und diese resultiert, wenn zwei oder mehr Medikamente in einer Art und Weise interagieren, dass die Effektivität oder die Toxizität einer oder mehrerer Wirkstoffe verändert ist (Gagne et al. 2008, Becker et al. 2007, Holdsworth et al. 2003).

1.2 Klassifizierung von Arzneimittelinteraktionen

Arzneimittelinteraktionen lassen sich in unterschiedliche Kategorien einordnen: pharmakokinetische, pharmakodynamische, pharmazeutische und pharmakogenetische Interaktionen. Bisher wurden pharmakokinetische Mechanismen als Hauptursache für Arzneimittelinteraktionen gesehen. Eine Studie von Strandell und Wahlin konnte jedoch nachweisen, dass Interaktionen, welche zu unerwünschten Arzneimittelreaktionen führen, häufig pharmakokinetischer und zugleich pharmakodynamischer Natur sind (Strandell et al. 2011, Feely et al. 2005).

1.2.1 Pharmakokinetische Interaktionen

Pharmakokinetische Interaktionen treten auf, wenn ein Medikament oder eine Substanz die Absorption, Verteilung, Metabolisierung oder die Elimination einer

anderen Substanz beeinflusst (Scripture et al. 2006). Häufig resultiert eine pharmakokinetische Interaktion, wenn ein Pharmakon mit einem anderen um den gleichen Stoffwechselweg konkurriert. Wenn dieser mit einer der Substanzen gesättigt ist, wird die Andere nur in unzureichendem Maße transportiert, was eine Veränderung der Serumkonzentration des betreffenden Medikamentes zur Folge hat.

1.2.1.1 Absorption

Bei oral verabreichten Medikamenten beeinflussen Nahrungsmittel, die Zusammensetzung der Verdauungssäfte und die Magenentleerungszeit die Menge und die Zeit in der ein Wirkstoff absorbiert wird.

Die intestinale oxidative Biotransformation über Enzyme des Cytochromsystems und der aktive Efflux von absorbierten Substanzen über verschiedene Transportsysteme wie ABCB1, ABCC2, ABCG2, MRPs, OAT und OATP sind ebenfalls wesentliche Faktoren, welche die Bioverfügbarkeit von oral verabreichten Medikamenten bestimmen (Kivisto et al. 2004, Pal et al. 2006).

Das unter anderem in der Darmwand lokalisierte Cytochrom P450 Enzym CYP3A, kann die Bioverfügbarkeit von CYP3A Substraten verändern, wenn diese zusammen mit Inhibitoren oder Induktoren des Enzyms verabreicht werden. Als Induktoren oder Inhibitoren können hier sowohl andere Medikamente, Nahrungsmittel als auch Heilpflanzen fungieren (Singh et al. 2004).

ABC-Transporter repräsentieren eine große Familie von Membranproteinen, die als gemeinsames Strukturelement eine ATP-bindende-Kassette besitzen, unter denen das ABCB1 (aber auch ABCC2 und ABCG2 (BCRP)) (Dietrich et al. 2003), welches auch als P-Glykoprotein (P-gp) bezeichnet wird, die Pharmakokinetik, respektive die Absorption beeinflusst (Gottesman et al. 2002). Die Gruppe der P-gp scheint eine enorme Bedeutung in der Pharmakokinetik von Medikamenten zu haben. 50% der vermarkteten Wirkstoffe sind Substrate, Inhibitoren oder Induktoren von P-gp (Zhou et al. 2007).

Das Transportprotein P-gp wurde zuerst in Tumorzellen entdeckt (Gottesmann et al. 1993), doch es wird auch konstitutiv in den Nebennieren, den Nieren, der Leber, im Darm und Pankreas, sowie allen Epithelzellen mit Blut-Gewebe-Schrankenfunktion (ZNS, Testes, Ovarien, Dermis) exprimiert (Leukuta et al. 2006, Pal et al. 2006). Aufgrund der überlappenden Substratspezifität wirken P-gp und CYP3A4 synergistisch (Leukuta et al. 2006, Pal et al. 2006, Zhou et al. 2007, Kivisto et al. 2004). In der Leber ist das P-gp in der kanalikulären Membran der Hepatozyten lokalisiert und vermittelt dort die biläre Sekretion von Substanzen.

CYP3A4 ist eines der bedeutendsten Enzyme des Cytochrom Systems, da es 70% der Xenobiotika (Pal et al. 2006) und mehr als 50% der klinisch relevanten Pharmaka (Zhou et al. 2007) metabolisiert. Es wird vor allem im endoplasmatischen Retikulum der Hepatozyten exprimiert. Doch auch im Darm, an der basolateralen Seite der apikalen Enterozyten, wird eine für den Metabolismus bedeutende Menge dieses Enzyms exprimiert, die für einen Großteil des intestinalen First-Pass-Mechanismus verantwortlich zu sein scheint (Kivisto et al. 2004).

P-gp und auch CYP3A4 haben die physiologische Aufgabe, Xenobiotika durch aktiven Efflux oder Metabolisierung bei ihrem Transport durch die Enterozyten in lösliche und somit ausscheidbare Substanzen umzuwandeln. Neben der erwünschten Schrankenfunktion für Karzinogene und Toxine sind die Proteine auch für eine verminderte Bioverfügbarkeit von einigen Pharmaka verantwortlich. Sie limitieren die Aufnahme von Signalmediatoren, Nahrungsmittelbestandteilen und auch von Medikamenten. Bei Überexpression von P-Glykoproteinen, insbesondere in Tumorzellen, kommt es zu vermindertem Einstrom einiger Chemotherapeutika, und damit auch zu einem verminderten oder sogar fehlenden Ansprechen auf die antineoplastische Therapie. Dieser Zusammenhang wird auch mit dem Begriff des MDR („multi-drug-resistance“) beschrieben (Gottesman et al. 2002).

1.2.1.2 Verteilung

Die Verteilung eines Medikamentes hängt wesentlich vom Blutfluss und der Fähigkeit der Substanz, an Plasmaproteine zu binden, ab. Dabei binden lipophile Pharmaka stärker an Plasmaproteine als hydrophile. Ein Pharmakon verteilt sich nach intravenöser Applikation zunächst in den am stärksten durchbluteten Organen. Durch Umverteilung gelangt es später auch in die weniger gut durchbluteten Areale des Organismus.

Medikamente und so auch Chemotherapeutika können an viele Bestandteile des Plasmas, wie Albumin, alpha1-Globuline, Liposomen, Immunglobuline und Erythrozyten binden. Diese Bindung ist reversibel und erfolgt in mehr als der Hälfte der Fälle an Albumin. Dabei wird nur der freie Anteil des Medikamentes als biologisch aktiv angesehen, da nur dieser Anteil in der Lage ist, in den Extravasalraum zu gelangen. Eine Erhöhung des freien Anteils geht auch mit einer gesteigerten Metabolisierung und Elimination einher. Pharmaka können durch andere Substrate aus ihrer Proteinbindung verdrängt werden, was in einem größeren freien Anteil und Verteilungsvolumen resultiert. Wird der biologisch aktive Anteil erhöht, bedeutet dies nicht allein, dass auch ein größerer Anteil für das Zielorgan zur Verfügung steht, sondern auch, dass ein gesteigerter Anteil eliminiert wird.

So weisen viele Chemotherapeutika wie beispielsweise auch Paclitaxel, eine hohe Proteinbindungskapazität auf. Werden sie mit Medikamenten wie Warfarin, welches ebenfalls eine hohe Proteinbindungskapazität besitzt, kombiniert, kann es zu einem starken Anstieg der freien Fraktion mit möglichen toxischen Folgen kommen. Auch Zustände wie Urämie, Hepatitis, Hypoalbuminämie, Leberzirrhose oder nephrotisches Syndrom führen zu einem signifikanten Abfall der Proteinbindungskapazität. Ebenso ist dies der Fall bei Neugeborenen, Schwangeren und Brandverletzten (Benet et al. 2002). Im Gegensatz dazu vermuten Beijnen et al., dass die alleinige Verdrängung aus der Proteinbindung mit einer Erhöhung der freien Konzentration einer Substanz keine größere Exposition mit der Substanz zur Folge habe (Beijnen et al. 2004, Scripture et al. 2006). Weiterhin existiere laut U.S. FDA (Food and drug

Administration) keine klinisch relevante Interaktion, die durch die Verdrängung eines Wirkstoffes aus der Proteinbindung resultiert (Flockhardt et al. 2009).

Daher ist in der Regel keine Dosisanpassung erforderlich; es sei denn das verabreichte Medikament hat eine geringe therapeutische Breite, oder eine große „extraction ratio“ (Benet et al. 2002).

1.2.1.3 Metabolisierung

Der Großteil der Biotransformation erfolgt durch membrangebundene Enzyme des Endoplasmatischen Retikulums vor allem in der Leber aber auch in der Lunge, den Nieren, dem Darm und anderen Organen. Im Rahmen der Metabolisierung diffundieren die lipophilen Substanzen in das Endoplasmatische Retikulum und werden dort zu hydrophilen Substanzen transformiert, die dann über Fäzes und Urin ausgeschieden werden können.

Dabei können für den Körper potentiell schädliche Stoffe entgiftet und somit unschädlich gemacht werden. Es kann eine Aktivierung eines sogenannten Prodrug zum eigentlichen Wirkstoff stattfinden oder auch eine Substanz zu einem Schadstoff umgewandelt werden.

Die Biotransformation wird in Phase I und Phase II Reaktionen unterteilt. In der Phase I entstehen aus den lipophilen Substanzen durch Oxidation, Reduktion oder Hydrolyse polare Metaboliten, die dann in Phase II, der Konjugationsreaktion, an Glukuronsäure (Glukuronidierung), Schwefelsäure (Sulfatierung), Acetat (Acetylierung), Aminosäuren oder Gluthation gebunden werden.

Oxidation

Der wohl bedeutendste Mechanismus der Phase I Reaktionen ist die Oxidation, die auch als Hydroxylierung bezeichnet wird. Enzyme, die diese Reaktionen katalysieren, werden als Oxidasen bezeichnet. Zu diesen zählen Peroxidasen, Monoaminoxidasen, Alkoholdehydrogenasen, Aldehyddehydrogenasen und die Cytochrom P450 Enzyme, welche die wichtigsten Katalysatoren der Biotransformation sind, und daher im Rahmen der Arzneimittelinteraktionen einen besonders hohen Stellenwert besitzen.

Die Enzyme sind in nahezu allen Geweben des Organismus exprimiert, jedoch besonders in Leber, Lunge, Darm, Niere, ZNS, Hoden, Herz, der nasalen und trachealen Mukosa und der Haut (Pelkonen et al. 2008).

Die Cytochrom P450 gehören funktionell zu den mischfunktionellen Oxygenasen und sind als membranständige Hämproteine auf der cytosolischen Seite des rauen Endoplasmatischen Retikulums lokalisiert und daher nur von lipophilen Substanzen zu erreichen.

Aufgrund ihrer Primärstruktur werden die Cytochrom P450 Enzyme in Familien und Subfamilien eingeteilt. Es sind mittlerweile zwölf Cytochrom-P450-Genfamilien beim Menschen bekannt, von denen CYP1, CYP2 und CYP3 bei der Mehrzahl (70-80%) (Ingelman-Sundberg 2004) der Biotransformationen von Arzneimitteln, die anderen Cytochrom-Enzyme bei der Metabolisierung von endogenen Verbindungen wie beispielsweise Steroiden und Vitaminen beteiligt sind (Pelkonen et al. 2008). Es wird angenommen, dass beim Menschen 90% der Oxidationsreaktionen durch die sechs Hauptenzyme CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4/5 katalysiert werden (Bibi 2008). Der Hauptvertreter ist das CYP3A4 Enzym, das an der Biotransformation von mehr als 50% aller relevanten Arzneimittel beteiligt ist (Zhou et al. 2007, Pal et al. 2006, Evans et al. 1999).

Die Substratspezifität der Cytochromenzyme ist eher niedrig, so dass oft mehrere verschiedene Enzyme die gleiche Reaktion katalysieren. Medikamente, die nur von einem CYP Enzym metabolisiert werden, sind anfälliger für Arzneimittelinteraktionen als Medikamente, die von mehreren CYP Enzymen metabolisiert werden können (Pelkonen et al. 2008).

Die Hauptursachen für interindividuelle Variabilität bei der Metabolisierung von Arzneimitteln sind: 1) genetischer Polymorphismus, 2) Induktion oder Inhibition, 3) physiologischer Status oder 4) Krankheiten (Ingelman-Sundberg 2005, Ingelman-Sundberg et al. 1999).

Die klinisch relevanten Polymorphismen der Cytochromenzyme betreffen CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6. Mutationen der entsprechenden Gene führen zu aufgehobener, reduzierter, modifizierter oder gesteigerter Aktivität der

Enzyme (Ingelman-Sundberg 2001, 2004). Im Phänotyp ergeben sich hieraus schwache Metabolisierer, intermediäre Metabolisierer, die meist heterozygot für den Gendefekt sind, starke Metabolisierer, bei denen eine Duplikation des Genes vorliegt und sehr starke Metabolisierer, bei denen mehr als zwei Kopien des Genes nachgewiesen werden können (Nightingale et al. 2000). Über eine Genotypisierung wäre es möglich, den Genotyp von Patienten im Bezug auf diese Enzymgruppe zu identifizieren und eine Art individualisierte Therapie anzuwenden, um unerwünschtes Ansprechen auf die Therapie zu vermeiden. Doch bei jedem Patienten eine Genotypisierung durchzuführen, wäre mit hohen Kosten verbunden. Auch andere negative, sowie auch positive Effekte müssen gegeneinander abgewogen werden (Nebert et al. 2008). So könnte in 50% der Fälle vorherige Genotypisierung ohne relevante Vorteile sein, da andere relevantere physiologische und umweltbedingte Faktoren das Auftreten von unerwünschten Wirkungen begünstigen (Ingelman-Sundberg 2001). Andererseits wäre eine Bestimmung des Genotyps nur ein Mal im Leben notwendig, und eventuell können so auch Kosten, welche durch Nebenwirkungen und Interaktionen entstehen, vermieden werden (Ingelman-Sundberg et al. 1999). Zudem ist es auf Grund der geringeren therapeutischen Breite vieler Chemotherapeutika und dem Erfolg schon bestehender Targettherapie gerade in der Onkologie wichtig, die individualisierte Therapie als eine Option gegen Neoplasien zu diskutieren.

Generell können CYP450 Interaktionen durch Enzyminduktion und Inhibition bedingt sein. Induktion führt durch eine Neusynthese der entsprechenden Cytochromisoform zu einer höheren Metabolisierungsrate des Substrates. Daraus könnte folgen, dass der Serumspiegel geringer als erwartet und der therapeutische Effekt reduziert ist. Induktion beschreibt den Mechanismus der Steigerung des Umsatzes eines Enzyms, hervorgerufen durch einen Induktor. Die Zeit, die vergeht, bis eine Induktion einen messbaren Effekt nach sich zieht, wird in hohem Maße von der Geschwindigkeit der Enzymdegradation und Synthetisierung bestimmt (Bibi 2008). Der Zeitpunkt bis die maximale Induktion erreicht ist, hängt im Wesentlichen von der Schnelligkeit der Synthese der Enzyme ab und kann Tage bis Wochen in Anspruch nehmen. Auch wenn der interagierende Wirkstoff, der zur Induktion geführt hat, nicht mehr verabreicht

wird, kann es einige Wochen dauern, bis die ursprüngliche Metabolisierungsrate des Cytochromenzymes wieder erreicht ist (Haidar et al. 2011).

Dagegen führt Inhibition eines Enzyms der Cytochromklasse durch einen gleichzeitig applizierten Inhibitor dazu, dass das Substrat in geringerem Maße metabolisiert wird. Die Konsequenz können hohe oder sogar toxische Serumkonzentrationen sein.

Es sind drei Formen der reversiblen Enzymhemmung bekannt: kompetitive Hemmung, nicht kompetitive Hemmung und unkompetitive Hemmung. Dabei sind „high extraction drugs“, also Medikamente mit blutflusslimiterter Clearance, von diesen Mechanismen meist weniger stark betroffen als Medikamente mit kapazitätslimitierter Clearance, „low-extraction drugs“ (Bibi 2008).

Die häufigste Form der Enzymhemmung ist die kompetitive Hemmung, bei der der Inhibitor mit dem Substrat um die gleiche Bindungsstelle am Enzym konkurriert.

Die irreversible Hemmung („mechanism-based-inhibition“) kann einerseits aus Umwandlung des Enzym-Inhibitor-Komplexes oder auch durch kovalente Bindung an das Enzym resultieren. Diese Form der Enzymhemmung kann nur durch Enzymneusynthese beendet werden und hält daher lang an.

Bei dem seltenen Mechanismus der unkompetitiven Hemmung bindet der Inhibitor an den Enzym-Substrat-Komplex aber nicht an das Enzym allein. Folge ist eine reversible Konformationsänderung und damit Inaktivierung des Enzymes.

Reduktion und Hydrolyse

Diese beiden Mechanismen der Phase I der Biotransformation haben im Zusammenhang mit Arzneimittelinteraktionen eine eher geringe Bedeutung.

Phase II der Biotransformation

Die Konjugationsreaktionen bestimmen die Phase II der Biotransformation. Polare Metaboliten oder lipophile Substanzen, die zuvor in den Phase I

Reaktionen zu polaren Metaboliten umgewandelt wurden, können nun an Glukuronsäure, Schwefelsäure, Acetat, Aminosäuren oder Glutathion gebunden werden.

Die Glukuronidierung, also die Konjugation mit Glukuronsäure ist hierbei die häufigste Konjugationsreaktion. Die wasserlöslichen Glukuronide können renal oder auch bilär eliminiert werden. Analog zur Glukuronidierung wird als Sulfatierung die Konjugation mit Schwefelsäure verstanden. Bei der Acetylierung wird der polare Metabolit mit aktivierter Essigsäure (Acetyl-CoA) konjugiert, dabei fungiert die Acetyltransferase als Überträger von Acetylgruppen auf Aminogruppen. So inaktivieren beispielsweise die N-Acetyltransferasen Isonazid oder auch Hydralazin. Die Acetyltransferasen unterliegen einem genetischen Polymorphismus. Es wird zwischen Schnell- und Langsamacetylierern unterschieden. Bei den Langsamacetylierern wird eine Form des Überträgermoleküls gar nicht oder in geringerem Maße gebildet. Dadurch verlängert sich bei Langsamacetylierern die Halbwertszeit der entsprechenden Medikamente.

1.2.1.4 Elimination

Arzneimittel können renal, bilär oder pulmonal eliminiert werden. Die pulmonale Elimination hat nur bei Inhalationsanästhetika und Kohlenmonoxid Bedeutung. Vereinfacht gesehen, werden Substanzen mit einem Molekulargewicht von weniger als 300 Dalton bevorzugt renal, solche mit einem Molekulargewicht größer als 500 Dalton eher biliär ausgeschieden.

Viele Zytostatika, so auch Methotrexat und Cisplatin, werden renal eliminiert, wobei hier zwischen glomerulärer Filtration, tubulärer Sekretion und tubulärer Rückresorption unterschieden werden kann.

Glomerulär filtrierte werden können nur Substanzen bis zu einem Molekulargewicht von ungefähr 60.000 Dalton. Schon bei einem Molekulargewicht von >15.000 Dalton ist die Filtration zunehmend eingeschränkt.

Die tubuläre Sekretion ist ein aktiver Prozess, bei dem im proximalen Tubulus durch Säuresekretionssysteme Substanzen gegen den Konzentrationsgradienten in das Lumen transportiert werden. Dieser Mechanismus hat nur eine begrenzte Kapazität und es tritt eine Sättigung ein. Substanzen können um die tubuläre Sekretion konkurrieren, was dazu führen kann, dass sie ihre Ausscheidung gegenseitig hemmen.

Um biliär eliminiert zu werden, müssen Moleküle ein Mindestmolekulargewicht und ausreichende Polarität besitzen. Diese Kriterien werden oft schon erfüllt, wenn Substanzen an Glukuronsäure oder Glutathion gebunden werden.

Gelangen die Glukuronide über biläre Exkretion in den Darm, so können sie durch dort vorhandenen beta-Glukuronidasen gespalten und bei entsprechender Lipophilie zurückresorbiert werden. Dieser Vorgang wird auch als enterohepatischer Kreislauf bezeichnet.

1.2.2 Pharmakodynamische Interaktionen

Pharmakodynamische Interaktionen können unterteilt werden in synergistische, antagonistische, additive und Sequenz-abhängige Reaktionen.

Als synergistisch bezeichnet man eine Reaktion, wenn der Effekt bei gleichzeitiger Verabreichung von zwei Pharmaka größer ist als die Summe beider Einzeleffekte. Gerade in der Onkologie wird seit langem diese Form der Interaktion genutzt, um synergistische Therapieeffekte zu erzielen. Oft werden bei der Behandlung von Tumoren evidenzbasierte Therapieschemata verwendet, bei denen eine Kombination von zwei oder mehr Medikamenten verabreicht wird. Die erhöhte Toxizität kann sich nicht nur positiv auf die Tumorsuppression auswirken, sondern auch durch mehr Nebenwirkungen äußern (Scripture et al. 2006).

Entstehen bei Applikation von zwei oder mehr Medikamenten antagonistische Effekte, so bedeutet dies, dass der Effekt von den Medikamenten zusammen geringer ist als die Summe der beiden Einzeleffekte. Patienten, die zur Behandlung eines Tumors Dexamethason in Kombination mit Interleukin 2 erhalten haben, weisen ein geringeres Therapieansprechen im Vergleich zu

Patienten, die Dexamethason nicht erhalten haben, auf. Dies ist möglicherweise auf den antagonistischen Effekt dieser beiden Pharmaka zurückzuführen (Scripture et al. 2006).

Zwei Pharmaka zeigen einen additiven Effekt, wenn die Kombination beider Substanzen genauso effektiv ist wie die Summe beider Einzelsubstanzen.

Wenn die Reihenfolge, in der Medikamente verabreicht werden, Auswirkungen auf den Effekt hat, so wird dies als Sequenz-abhängiger Effekt bezeichnet. Dieser wird beispielsweise bei den Pharmaka Paclitaxel und Anthrazyklinen beobachtet. Wird Paclitaxel vor der Applikation von Anthrazyklinen verabreicht, so kann die Kardiotoxizität im Vergleich zur Applikation zur selben Zeit, vermindert sein (Scripture et al. 2006).

Weisen zwei gleichzeitig verabreichte Wirkstoff antagonistische Effekte auf, so ist die Effektivität einer oder beider Komponenten geringer als allein verabreicht.

1.2.3 Pharmazeutische Interaktionen

Pharmazeutische Interaktionen treten auf, wenn zwei Verbindungen entweder physikalisch oder chemisch inkompatibel sind. Bei Mischung, beispielsweise zur Herstellung einer Infusion, kann es zur Inaktivierung einer oder auch beider Verbindungen kommen. So wird bei Hinzufügen von Mesna zu einer Cisplatin Lösung beobachtet, dass sich ein stabiler Platin-Mesna-Komplex bildet, der zur Inaktivierung von Platin führen kann (Verschraagen et al. 2003).

1.2.4 Spezielle Aspekte der Pharmakokinetik in der Pädiatrie und besonders der pädiatrischen Onkologie

Kinder durchlaufen im Zuge ihres Entwicklungsprozesses zum Erwachsenen unterschiedliche Phasen, denen die Einteilung der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Rechnung trägt. Demnach wird ein Kind, das vor der 36. Schwangerschaftswoche geboren wurde als Frühgeborenes, ein Kind bis zum Alter von 0-27 Tagen als Neugeborenes, vom 28. Tag bis zum 23. Monat als

Säugling bzw. Kleinkind, vom 2. bis zum 11. Lebensjahr als Kind und ab dem 11. Lebensjahr bis zum 16./18. als Adoleszent bezeichnet (Ceci et al. 2002).

Viele pharmakokinetische Parameter weisen eine Variabilität in Abhängigkeit vom physischen Alter des Kindes auf. So liegt beispielsweise bei Neugeborenen der gastrale pH-Wert mit >4 über dem älterer Kinder und dem eines Erwachsenen. Ursächlich hierfür sind zum Einen die verminderte Gesamtsekretionsrate und zum Anderen die geringere Magensäureproduktion (Kearns et al. 2003, Agunod et al. 1969, Moazam et al. 1984).

Säureinstabile Arzneimittel haben bei Neugeborenen eine höhere Bioverfügbarkeit. Auch ist die Magenentleerungszeit länger (Gupta et al. 1978). Daher sind bei einigen Wirkstoffen Dosisanpassungen erforderlich, um therapeutische Wirkstoffkonzentrationen zu erlangen.

Bei lokal applizierbaren Substanzen wie beispielsweise Corticosteroiden oder Analgetika ist außerdem zu beachten, dass die Hautabsorptionsraten bei Kindern erhöht ist (Kearns et al. 2003). Als ursächlich hierfür wird angenommen, dass die kutane Perfusion und auch die Hydratation der Epidermis erhöht ist. Da bei Säuglingen und Kleinkindern auch das Verhältnis von Körperoberfläche zu Masse zu Gunsten der Körperoberfläche verändert ist, resultiert, im Vergleich zu Erwachsenen, eine höhere Absorptionsrate von kutan applizierten Wirkstoffen (Choonara 1994). Bei der Verteilung von Arzneimitteln ist bei kleinen Säuglingen zu beachten, dass das Volumen an Gesamtkörperwasser, sowie auch des Extrazellulärwassers und des Wasseranteils im Fettgewebe im Vergleich zum Erwachsenen erhöht ist.

Die Gesamtmenge an Serumproteinen ist bei Säuglingen reduziert (Kearns et al. 2003). Bei onkologischen Patienten ist diese durch die Erkrankung meist zusätzlich verringert, so dass höhere freie Arzneimittelkonzentrationen im Serum resultieren können.

Ähnliches gilt für die Nierenfunktion. Die Nephrogenese ist zwar in der 36. Schwangerschaftswoche abgeschlossen, jedoch sind die Nieren zu diesem Zeitpunkt noch unreif. Die GFR nimmt innerhalb des ersten Lebensjahres stetig

zu, bis mit etwa acht bis zwölf Monaten eine mit einem Erwachsenen vergleichbare GFR erreicht ist (Kearns et al. 2003).

Da auch die Leber- und Pankreasfunktion im Neugeborenenalter noch nicht ausgereift sind und demnach die zur Emulgierung von lipophilen Arzneimitteln notwendigen Enzyme in geringerer Menge vorhanden sind, kann die Bioverfügbarkeit einiger oral verabreichter Medikamente variieren. Die unterschiedliche Metabolisierung von Arzneimitteln bei Menschen unter 18 Jahren ist vor allem auf die entwicklungsabhängige Aktivität von den Cytochrom P-450 Enzymen zurückzuführen. Gerade bei Neugeborenen kann es auf Grund der reduzierten Metabolisierungskapazität zu ausgeprägter dosisabhängiger Toxizität kommen (Leeder et al. 2008, Hines 2008).

Das Risiko für Arzneimittelinteraktionen ist in der Onkologie im Vergleich zu anderen Fachrichtungen erhöht. Zum Einen nimmt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Arzneimittelinteraktionen mit steigender Anzahl an gleichzeitig verabreichten Wirkstoffen zu. Zum Anderen sind einige pharmakokinetisch bedeutsame Parameter bei diesem Patientenkollektiv verändert (Kearns et al. 2003, Kearns 1995).

Bei onkologischen Patienten ist die Absorption von Medikamenten meist noch zusätzlich durch Mukositis und Unter- beziehungsweise Mangelernährung beeinträchtigt (Riechelmann et al. 2007). Auch krankheitsassoziierte oder medikamentös bedingte Funktionsstörungen der Niere und auch der Leber können zu einer Beeinträchtigung der Metabolisierung oder der Exkretion von Wirkstoffen führen. Auch sind bei diesen Patienten die Leber und Nierenfunktion durch die Erkrankung und/oder die Therapie oft noch zusätzlich beeinträchtigt. Die Aktivität des Cytochromsystems, das für einen großen Teil der Phase I Reaktionen zuständig ist, ist unter Anderem von individuellen und umweltbedingten Faktoren, wie beispielsweise dem Ernährungszustand, abhängig. Es wird angenommen, dass Unterernährung den oxidativen Metabolismus beeinträchtigt, da nicht genug NADPH Reserven für die Oxidation zur Verfügung stehen. Daraus können eine verlängerte Halbwertszeit und eine verminderte Metabolisierung eines Pharmakons resultieren.

Unterernährung ist ein häufiges Problem in der Kinderonkologie. Sie kann schon vor der Diagnose als Symptom der Tumorerkrankung vorhanden sein oder aus der kräftezehrenden und oft aggressiven (Chemo)Therapie resultieren. Unterernährung kann auch einen großen Einfluss auf die Verteilung und die Metabolisierung von Pharmaka haben. Dabei wird als Unterernährung ein Zustand unzureichender Kalorienzufuhr mit dem Resultat einer primär reduzierten Fettmasse verstanden. Der von der WHO empfohlene Grenzwert zur Definition von Untergewicht bei Erwachsenen liegt bei einem BMI von $<18,5\text{m}^2$ (World Health Organization 2000). Bei Kindern ist eine Betrachtung der alters- und geschlechtsspezifischen BMI-Perzentilen zur Beurteilung sinnvoll. Hiernach wird ein Kind, welches einen BMI unterhalb der 10. Perzentile aufweist, als untergewichtig bezeichnet (Pirlich et al. 2003). Der krankheitsassoziierte unfreiwillige Gewichtsverlust von mehr als 10% in sechs Monaten oder mehr als 90% in einem Jahr wird als Mangelernährung bezeichnet (Pirlich et al. 2003).

Viele Chemotherapeutika verursachen Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Mukositis und Appetitlosigkeit und können somit den Ernährungsstatus der Kinder noch verschlechtern. Die Verabreichung von oralen Chemotherapeutika bei Unterernährten kann im Vergleich zu normal ernährten Kindern auf Grund einer veränderten Absorption zu gesteigerter Toxizität führen. Bei Mangelernährung können der Gesamtproteingehalt und damit auch die Menge an Plasmaproteinen reduziert sein. Daher kann bei diesen Patienten die freie Fraktion eines stark proteingebundenen Medikamentes im Plasma erhöht sein, da weniger Plasmaproteine für die Bindung vorhanden sind. Dadurch kann wiederum das Ansprechen auf die Therapie verändert oder die Toxizität erhöht sein. Schon geringe Veränderungen der systemischen Konzentration eines Medikamentes können im Falle von Chemotherapeutika, die im Allgemeinen eine geringe therapeutische Breite haben, zu einer erhöhten Toxizität und einem veränderten Therapieansprechen führen (Murry et al. 1998). Vor allem vor dem Hintergrund, dass in der Onkologie oft die höchst mögliche Dosis verabreicht wird, unter der die auftretenden Nebenwirkungen gerade noch akzeptabel sind (maximal tolerierte Dosis), wird dieser Aspekt wichtig. Eine nur

geringfügige zusätzliche Steigerung der systemischen Konzentration könnte hier zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen führen.

Weiterhin konnte festgestellt werden, dass die GFR bei unterernährten Kindern reduziert ist. Daher ist hierbei besondere Vorsicht geboten bei Patienten, die Medikamente wie Methotrexat oder Carboplatin erhalten, da diese Wirkstoffe fast vollständig über die Niere eliminiert werden.

Khan et al. haben in einer Studie mit 163 an akuter lymphatischer Leukämie (ALL) erkrankten Kindern, die möglichen Auswirkungen einer bereits vor der Therapie bestehenden Unterernährung auf den Behandlungserfolg untersucht. Ihren Ergebnissen zur Folge seien die Rezidivneigung sowie auch die Mortalität von unterernährten Kindern mit ALL während der Erhaltungstherapie höher. Ursache hierfür soll eine geringe Toleranz gegenüber der Chemotherapie sein (Khan et al. 2006). Ein guter Ernährungszustand während der Therapie ist daher nicht ausschließlich auf Grund des besseren Wohlbefindens der Kinder wichtig, sondern auch, weil die Kinder unter weniger unerwünschten Wirkungen und Arzneimittelinteraktionen sowie auch seltener unter Infektionen leiden (Barron et al. 2008, Mosby et al. 2008).

1.3 Pharmakovigilanz

Wenn ein neuer Wirkstoff für die Nutzung als Arzneimittel zugelassen wird, existieren nur limitierte Daten zur Sicherheit des Medikamentes. Zulassungsstudien nutzen meist eine Studienpopulation, die nicht mit den Patienten vergleichbar ist, welche den Wirkstoff tatsächlich nach der Zulassung erhalten. Damit sind die Informationen über Verträglichkeit und unerwünschte Wirkungen nur teilweise übertragbar.

Auf Grund niedriger Stichprobengrößen in Phase II und III der klinischen Prüfung sind seltene unerwünschte Wirkungen zudem nicht detektierbar (European Medicines Agency 2007). Doch gerade die schweren unerwünschten Wirkungen sind meist selten und sind somit vor der Zulassung eines Wirkstoffes oft nicht bekannt. Wenn in vitro Studien oder tierexperimentelle Studien vorliegen, sind auch diese Ergebnisse nicht ohne Weiteres auf die Nutzung beim Menschen übertragbar.

Um die Sicherheit in der Patientenversorgung im Bezug auf die Nutzung von Medikamenten zu verbessern, an der Beurteilung und Verbesserung von Effektivität und Sicherheit von Arzneimitteln mit zu wirken und das Bewusstsein für Arzneimittelsicherheit zu erhöhen, hat die WHO den Begriff der Pharmakovigilanz eingeführt, der definiert wird, als "die Wissenschaft und Aktivitäten, die zur Entdeckung, Beurteilung sowie zum Verständnis und zur Vorbeugung von unerwünschten Wirkungen oder anderen Problemen in Verbindung mit Arzneimitteln dienen" (World Health Organization 2002). Ziel von Maßnahmen zur Pharmakovigilanz soll sein, die Nutzen-Risiko-Relation für jeden einzelnen Patienten und für die Allgemeinheit zu optimieren (Akici et al. 2007), indem Arzneimittel nach der Zulassung ständig überwacht, Risiken durch Managementstrategien reduziert, Therapiefehlern vorgebeugt und eine rationale Therapie mit Arzneimitteln gefördert wird (Rascher 2007).

Die rechtliche Grundlage zur Arzneimittelsicherheit in der der EU bildet die EU-Richtlinie des Europäischen Parlamentes und des Rates aus dem Jahre 2001 zu Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (Das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union, Richtlinie 2001/83/EG). In dieser wurde unter Anderem eine Vorschrift zur Erstellung von unabhängigen Pharmakovigilanzsystemen in den Mitgliedsstaaten erlassen. Diese sollen der Sammlung und Archivierung, sowie der wissenschaftlichen Auswertung von Informationen der Arzneimittelüberwachung und insbesondere von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, dienen. Eine Aktualisierung der Verordnung aus dem Jahr 2004 (Das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union, Verordnung (EG)Nr. 726/2004) erklärte, dass die relevanten Daten der Pharmakovigilanzsysteme einem übergeordnetem Netzwerk „EudraVigilance“ (European Medicines Agency. EudraVigilance.) zur Verfügung gestellt werden müssen, welches die Informationen aller EU-Mitgliedsstaaten sammelt und den anderen Mitgliedern sowie auch der Öffentlichkeit zugänglich machen sollen.

Auch wird reglementiert, dass der Zulassungsinhaber nach der Zulassung des Medikamentes zu regelmäßigen Berichten über die Unbedenklichkeit des Arzneistoffes verpflichtet ist. Um die Konversation der Behörden zu

vereinfachen, wurde von Seiten der Kommission, in Anlehnung an die internationalen Harmonisierungsarbeiten auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz, eine Richtlinie erstellt, die eine einheitliche Terminologie sowie eine standardisierte Erfassung, Überprüfung und Vorlage der Meldeberichte sicherstellt. Fünf Jahre nach der Zulassung kann vom Zulassungsinhaber die Erhebung von Pharmakovigilanzdaten in bestimmten Patientenkollektiven verlangt werden. In der Rechtsverordnung aus dem Jahre 2004 wurde die Gründung einer „European Medicines Agency“ beschlossen. Diese ist für die wissenschaftliche Bewertung von Medikamenten, welche in der europäischen Union verwendet werden zuständig und überwacht unter Anderem die Sicherheit von Medikamenten mit Hilfe eines Pharmakovigilanznetzwerkes.

Im Dezember 2010 ist eine Überarbeitung der ursprünglichen Rechtsverordnung aus dem Jahr 2001 im Hinblick auf die Pharmakovigilanz veröffentlicht worden (Das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union, Richtlinie 2010/84/EU).

Es wird unter Anderem geregelt, dass jedem Zulassungsantrag für ein Arzneimittel eine detaillierte Erklärung über die Überwachung der Pharmakovigilanz des Wirkstoffes sowie auch ein Maßnahmenplan zur Risikoüberwachung beiliegen müssen.

Zudem soll ein Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz gegründet werden, um das Vorhandensein einer entsprechenden Fachkompetenz auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz sicherzustellen. Das Komitee ist unter Anderem dazu berechtigt, dem Zulassungsinhaber Auflagen über die Durchführung von Studien, im Anschluss an die Zulassung zu erteilen, welche die Sicherheit und Effektivität eines Produktes vor allem auch im medizinischen Gebrauch nachweisen. Die Zulassungsinhaber sind auch nach Zulassung eines Medikamentes verpflichtet, für die Sicherheit ihres Produktes und eine positive Nutzen-Risiko-Relation zu garantieren, das Komitee bei jeglichen Änderungen zu informieren und für die Aktualität der Produktinformation Sorge zu tragen.

Auch soll die Meldung von vermuteten unerwünschten Wirkungen effizienter gestaltet werden, indem die Zulassungsinhaber ausschließlich eine Meldung an die EudraVigilance Datenbank vornehmen. Neben Angehörigen der Gesundheitsberufe sollen auch Patienten und deren Angehörige Meldungen über vermutete unerwünschte Wirkungen vornehmen können. Auf Basis der Meldungen sollen ständige Aktualisierungen der in der EudraVigilance Datenbank abrufbaren Unbedenklichkeitsberichte erfolgen.

1.3.1 Spontanmeldesysteme

Informationen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden vor allem über Spontanmeldesysteme gesammelt. Ein Problem ist jedoch, dass diese Meldesysteme nur unerwünschte Wirkungen und damit auch Arzneimittelinteraktionen erfassen, die auch gemeldet worden sind. Die Meldequoten unerwünschter Arzneimittelwirkungen liegen jedoch in Deutschland im Jahre 2005 laut Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft zwischen 5-10% (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2005). Daher musste dieses System in der Form als insuffizient bezeichnet werden. Es werden vor allem schwerwiegende, bisher unbekannte und unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit erst kürzlich auf den Markt gekommenen Medikamenten gemeldet. Somit seien, einer Untersuchung von Moride et al. aus dem Jahre 1997 zur Folge, die „underreporting“ Raten bei dieser Gruppe von Wirkstoffen am geringsten (Moride et al. 1997, Alvarez-Requejo et al. 1998). Dies hat zur Folge, dass in der Regel zwar Meldungen über seltene, äußerst schwerwiegende unerwünschte Wirkungen in der Datenbank des Spontanmeldesystems verfügbar sind, jedoch die Inzidenz von häufigen Nebenwirkungen, die möglicherweise zu keinen bleibenden Schäden oder tödlichen Folgen führen, mit diesem System nicht abschätzbar sind (Dainesi 2005). Und auch die Wahrscheinlichkeit einer unerwünschten Arzneimittelwirkung auf Grund eines Wirkstoffes ist nicht absehbar (Star 2011).

Trotz der bekannten Nachteile bleiben Spontanmeldesysteme zurzeit noch die wichtigste Quelle zur Detektion und Informationsgewinnung vermuteter unerwünschter Reaktionen. Auch wenn Arzneimittelinteraktionen bis zu 50% der unerwünschten Arzneimittelwirkungen ausmachen, ist der Anteil der

Arzneimittelinteraktionen an den Meldungen sehr gering. Dies hängt vor allem mit der Schwierigkeit zusammen, Arzneimittelinteraktionen als solche zu erkennen (Thakrar et al. 2007, van Puijenbroek et al. 2000). Hilfreich könnte es sein, bei Vermutung einer unerwünschten Wirkung, eine Interaktionsrecherche durchzuführen. Hierbei könnten die Arzneimittelinteraktionsdatenbanken ob der Tatsache, dass sie auch viele möglicherweise klinisch irrelevante Interaktionen detektieren, sehr hilfreich sein.

Doch gerade bei der Nutzung nicht zugelassener Wirkstoffe scheuen sich die behandelnden Ärzte, unerwünschte Wirkungen zu melden. Viele Arzneimittel besitzen keine Zulassung für eine Anwendung bei Patienten, die jünger als 18 Jahre sind. Zudem ist eine Vielzahl an Medikamenten nicht in der für pädiatrische Patienten adäquaten Verabreichungsart oder Dosierungsmenge vorhanden. Ursächlich hierfür ist die Tatsache, dass kontrollierte Medikamentenstudien in der Pädiatrie, vor allem auf Grund ethischer und ökonomischer Aspekte, immer noch rar sind (Rocchi et al. 2011). Auch fehlen meist konkrete Dosisempfehlungen für die pädiatrischen Patienten unterschiedlicher Altersklassen.

Definitionsgemäss bedeutet „off-label“, dass ein Medikament außerhalb der von den nationalen und europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete verwandt wird. Hierzu gehört eine Verabreichung außerhalb der empfohlenen Dosierung, Indikation, Verabreichungsart oder des Alters des Patienten. Unter „unlicensed“ hingegen wird die Verwendung von nicht zugelassenen Medikamenten verstanden (Vogt et al. 2009). Der größte Anteil an „off label“, Medikamenten wird bei Kindern mit komplexen Erkrankungen, wie Nieren- oder Herzerkrankungen oder auch in der Onkologie verwendet (Napoleone 2010). So sollen in der Therapie onkologischer Erkrankungen im Kindesalter in 19% nicht zugelassene und in 26% „off-label“ Medikamente verwendet werden (Conroy et al. 2003). Eine Studie aus dem Jahr 2002 von Conroy et al. ergab, dass alle Kinder mit onkologischer Grunderkrankung (davon 81% mit ALL), die in die Untersuchung eingeschlossen wurden, mindestens ein Medikament eingenommen haben, welches als „off-label“ bezeichnet werden kann (Conroy et al. 2003). Eine

aktuellere Studie zeigte, dass bei 87% der Patienten der pädiatrischen Onkologie nicht zugelassenen Wirkstoffe Verwendung finden (van den Berg et al. 2011).

Oft wird die Nutzung von „off-label“ Medikamenten in Zusammenhang mit dem vermehrten Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen gesehen (Turner et al. 1999, Aagaard et al. 2011, Conroy 2011, Napoleone 2010). Es ist anzunehmen, dass auch vermehrt Arzneimittelinteraktionen in Zusammenhang mit „off-label“ verordneten Medikamenten auftreten. Oft führen Interaktionen zu gesteigerter Toxizität oder verminderter Wirkung auf Grund höherer oder verminderter Wirkstoffkonzentration als Folge einer Enzyminduktion oder Inhibition. Fehlen korrekte Dosisempfehlungen, die auch die Unterschiede in der Pharmakokinetik in den unterschiedlichen Altersklassen mit berücksichtigen, so ist das Risiko einer Interaktion nicht mehr abzuschätzen. Auf Grund der Besonderheiten der Pharmakokinetik kommt es in der Pädiatrie häufig zu unerwünschten Wirkungen. Zudem treten, den Ergebnissen von Kaushal et al. aus dem Jahr 2001 zur Folge, Medikationsfehler bis zu dreimal häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen auf (Kaushal, Bates et al. 2001).

Die Detektion unerwünschter Wirkungen ist nicht einfach und wird noch zusätzlich durch Kommunikationsprobleme insbesondere im Säuglings- und Kleinkindalter erschwert.

1.3.2 Pharmakovigilanz in der Pädiatrie und der pädiatrischen Onkologie

Die besonderen Anforderungen und Risiken bei der Verwendung von Arzneimitteln bei Kindern erforderten die Berücksichtigung dieser Patientengruppe in einer eigenen EU-Verordnung über Kinderarzneimittel, die im Jahre 2007 in Kraft getreten ist. Diese fordert zum Einen vom Zulassungsinhaber einen Entwicklungsplan für den Einsatz des Arzneimittels bei Kindern schon vor der Erstzulassung und zum Anderen verstärktes Engagement auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz. Ziel soll sein, die Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern durch verstärkte Forschung, insbesondere in dieser Patientengruppe im Hinblick auf die besonderen

Anforderungen und Risiken, sicherer zu gestalten (Das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union, Verordnung (EG)Nr.1901/2006). Daraufhin hat die EMA im Jahre 2006 eine Reglementierung über die Nutzung von Medizinprodukten bei Kindern veröffentlicht.

Zur Vertretung der Interessen der Kinder im Bezug auf Arzneimittelsicherheit hat die Organisation eine Kommission eingerichtet, deren Mitglieder vor allem über die Kompetenz in der Entwicklung und Prüfung von Arzneimitteln bei pädiatrischen Patienten verfügen. Es wird unter anderem ein Konzept gefordert, dass die Rahmenbedingungen zur Sicherung der Qualität und der Effizienz bei der Entwicklung von Arzneimitteln festhält. Ziel soll sein, die Testung von medizinischen Produkten bei Kindern als wesentlichen Bestandteil der Entwicklung und Erforschung von Medizinprodukten zu erlangen. Solange die Verlässlichkeit der Spontanmeldesysteme im Bereich der Pädiatrie noch nicht ausreichend ist, sollen vor allem „disease“ Datenbanken und die interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedenster Spezialisten sowie eine aktive Überwachung, helfen, arzneimittelbedingte Risiken in den unterschiedlichen Altersgruppen zu detektieren (European Medicines Agency 2007).

Auch wurde vom pädiatrischen Komitee der EMA geprüft, in welchen Bereichen Arzneimittel in der Pädiatrie noch weiterer Forschung bedürfen. Ergebnis ist für den jeweiligen Fachbereich der Kinderheilkunde, wie auch für die pädiatrische Onkologie eine Liste mit den verwandten Arzneimitteln der zugelassenen Indikation, Altersgruppe, Dosis und Zubereitungsart sowie auch die erforderlichen Informationen, die zu den Präparaten noch nicht vorhanden sind und somit noch weiter erforscht werden müssen. Bei sehr vielen Wirkstoffen, die in der Kinderonkologie verwandt werden, fehlen dieser Liste zur Folge noch Daten über die Effektivität und die Sicherheit in der Anwendung bei Kindern (European Medicines Agency 2006-2008).

In der pädiatrischen Onkologie tragen Therapieoptimierungsstudien wesentlich zur Pharmakovigilanz bei. Über 90% der Kinder, die an einer malignen Erkrankung leiden, werden im Rahmen dieser Therapieprotokolle der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH),

therapiert. Eine Überlebensrate von über 70% der an malignen Erkrankungen leidenden Kindern ist nicht zuletzt auf den Erfolg dieser Studien im Bezug auf die Steigerung der Effektivität und Sicherheit bei der Therapie onkologischer Erkrankungen zurückzuführen (Butterfaß-Bahloul et al. 2007). Im Rahmen dieser klinischen Studien werden vermutete unerwünschte Wirkungen systematisch erfasst und an die Studienleitung gemeldet.

Grundlage für die Definition einer unerwünschten Wirkung ist die „Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen“. Hiernach wird als unerwünschte Arzneimittelwirkung, „jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht“, bezeichnet. Von der Meldung ausgenommen sind beispielsweise bekannte Nebenwirkungen, die im jeweiligen Protokoll erwähnt werden. Zudem werden UAWs „unabhängig von der Dosierung des Prüfpräparates“ betrachtet. (Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen 2004).

Auch werden unerwünschte Wirkungen im Rahmen klinischer Studien in der EudraVigilance Datenbank in einem eigenen Modul, EudraVigilance Clinical Trial (EVCTM) erfasst (Butterfaß-Bahloul et al. 2007).

1.4 Bedeutung von Medikationsfehlern, unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Arzneimittelinteraktionen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen gehören zu den häufigsten Gründen für Morbidität und Mortalität. 44.000 bis 98.000 registrierte Todesfälle pro Jahr sind, den Daten des Institute of Medicine (IOM) von 1999 zur Folge, in den Vereinigten Staaten auf Medikationsfehler zurückzuführen. Von diesen sind schätzungsweise 7.000 durch UAWs bedingt. Um die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen abschätzen zu können, führte die Arbeitsgruppe um Lazarou et al. eine Metaanalyse von 39 prospektiven Studien, die zwischen 1966 und 1996 zum Thema Inzidenz

unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei hospitalisierten Erwachsenen und Kindern in den USA publiziert wurden, durch. Den Ergebnissen von Lazarou et al. zur Folge resultierten aus 216.000 unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei hospitalisierten Patienten jährlich 106.000 Todesfälle. Somit lagen UAWs 1998 an vierter bis sechster Stelle der häufigsten Todesursachen in den USA, noch vor beispielsweise Pneumonien, Diabetes oder Autounfällen (Lazarou et al. 1998, Pirmohamed et al. 2004). Nach Wester et al. liegen unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf Platz sieben der häufigsten Todesursachen (Wester et al. 2008). Eine norwegische prospektive Analyse aller, über einen Zeitraum von zwei Jahren in einer internistischen Abteilung aufgenommenen Patienten, ergab eine Wahrscheinlichkeit von 0,95%, an einer unerwünschten Arzneimittelwirkung zu versterben (Buajordet et al. 2001). Die durch verlängerten Krankenhausaufenthalt und die zusätzlich entstandenen Kosten für die Behandlung der Komplikationen belaufen sich in den Vereinigten Staaten auf 177,4 Billionen Dollar im Jahre 2001 (Moura et al. 2009). Dies sind höhere Kosten, als sie bei der Therapie von Diabetes oder kardiovaskulären Erkrankungen entstehen (Johnson et al. 1995).

Medikationsfehler treten bei Kindern bis zu dreimal häufiger auf, als bei Erwachsenen (Kaushal, Bates et al. 2001, Napoleone 2010). Ursachen hierfür können die Notwendigkeit einer körperoberflächen angepassten Dosierung und gerade im Bereich der Kinderonkologie die geringe therapeutische Breite und die hohe Toxizität der verwendeten Medikamente sein. Auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind meist schwerwiegender und treten häufiger bei Kindern auf.

Im Jahre 2001 stellte die Studiengruppe um Imti Choonara in einer Metaanalyse über die Inzidenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen fest, dass 2,1% der Hospitalisierungen bei Kindern medikamentenbedingt waren. 9,5% der Patienten einer Kinderklinik erlitten während ihres Aufenthaltes eine unerwünschte Arzneimittelwirkung. Die Folgen waren bei, auf Grund von UAWs aufgenommenen Patienten in 39% und bei den während eines Aufenthaltes auftretenden UAWs in 12% potentiell lebensbedrohlich (Impicciatore et al. 2001). Dabei ist die Inzidenz im intensivstationären Bereich, in dem sich die

Kinder oft in einem kritischen Allgemeinzustand befinden, Organdysfunktionen aufweisen oder sehr viele unterschiedliche Medikamente benötigen laut Kauschal et al. höher (Kaushal, Bates et al. 2001).

Es wurde mehrfach beschrieben, dass mit steigender Anzahl an verabreichten Medikamenten die Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Arzneimittelwirkungen zunimmt (Impicciatore et al. 2001, dos Santos et al. 2006, Riechelmann et al. 2007, 2008, Davies et al. 2009, Astrand et al. 2006, 2007, Glintborg et al. 2005, Moura et al. 2009, Ray et al. 2011). Leone et al. haben die Daten über unerwünschte Arzneimittelwirkungen eines Spontanmeldesystems in Italien ausgewertet. Ihren Ergebnissen zur Folge treten bei Einnahme von 2 unterschiedlichen Wirkstoffen in 9,8% potentielle Interaktionen auf, bei 9 Medikamenten in 88,3% der Fälle. Bei 21,7% der Patienten, bei denen auf Grund der verabreichten Wirkstoffe eine potentielle Interaktion auftreten konnte, führte die potentielle Interaktion zu einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (Leone et al. 2010). In einer Studie aus dem Jahre 1999 wurde das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei stationär behandelten Kindern im Alter von 1-24 Monaten untersucht. Unter anderem konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz einer unerwünschten Arzneimittelwirkung von 9,71% bei nur Einnahme eines Medikamentes auf 75% ansteigt, bei Patienten, die bis zu 16 Wirkstoffe erhalten (Martínez-Mir et al. 1999). Möglicherweise sind bis zu 50% aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf Arzneimittelinteraktionen zurückzuführen (Tatonetti et al. 2011, Noren et al. 2008). Astrand et al. stellten fest, dass in ihrer Untersuchung von insgesamt 8.000 Verschreibungen von mindestens 2 Medikamenten, die Anzahl generierter Arzneimittelinteraktionen durch eine Interaktionsdatenbank sich proportional zur Anzahl der verabreichten Medikamente verhält (Astrand et al. 2007). Smith et al. beschäftigten sich bereits im Jahre 1966 mit der Epidemiologie von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Arzneimittelinteraktionen. Sie vermuteten dass eine lineare Zunahme der Anzahl der verabreichten Arzneimittel zu einem exponentiell ansteigenden Risiko für arzneimittelbedingte Reaktionen führen kann. Zudem konstatierten sie, dass bei Einnahme von zehn oder mehr Wirkstoffen ein Risiko von 24% für das Auftreten einer Arzneimittelinteraktion bestehen könnte (aus Ray et al. 2011).

Jedoch ist sicherlich nicht nur die absolute Anzahl an Medikamenten relevant, sondern auch die Art des Medikamentes. Dabei sind insbesondere die therapeutische Breite und die Pharmakokinetik eines Wirkstoffes von Bedeutung. Auch patientenspezifische Faktoren: wie Grunderkrankung, Komorbiditäten, Allgemeinzustand, Organdysfunktionen, Alter, Geschlecht und nicht zuletzt auch das genetische Profil, welches die Expression von Cytochromenzymen beeinflusst, sind hier zu erwähnen (Hu et al. 2011, Riechelmann et al. 2007, McLeod 1997, Blower et al. 2005).

5-22% der schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die einer stationären Behandlung bedürfen könnten durch Interaktionen bedingt sein (Bertoli et al. 2010, Moura et al. 2009, Leone et al. 2010). In einigen Studien werden Interaktionen sogar bei bis zu 59% der unerwünschten Arzneimittelwirkungen als verursachend angesehen (Davies et al. 2009, Pirmohamed et al. 2004). Egger et al. haben mit Hilfe einer Arzneimittelinteraktionsdatenbank die Prävalenz potentiell schwerwiegender Arzneimittelinteraktionen bei Patienten am Entlassungstag untersucht. Sie vermuten auf Grund ihrer Ergebnisse, dass die Prävalenz bei 60% liege. Bei weniger als 5% dieser potentiell schwerwiegenden Interaktionen, sehen sie das Potential einer klinisch relevanten unerwünschten Arzneimittelwirkung (Egger et al. 2003).

Einer von 200 hospitalisierten Patienten erleidet somit eine Arzneimittelinteraktion, die eine unerwünschte Wirkung zur Folge hat. Mindestens einer von 10000 Todesfällen im Krankenhaus ist möglicherweise Folge einer Arzneimittelinteraktion (Fuhr 2008, Astrand 2009, Leone et al. 2010). Diese Zahlen sind besonders erschreckend, wenn bedacht wird, dass alle Interaktionen und die daraus resultierenden schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelreaktionen potentiell vermeidbar sein könnten (Saverno et al. 2009, Ko et al. 2008, Peral Aguirregoitia et al. 2007, Malone et al. 2004, Glassmann et al. 2002, Bates et al. 1995). So seien einer Studie von Bergk et al. zur Folge 75% der schwerwiegenden Interaktionen hoher Evidenz kontrollierbar (Bergk et al. 2004). Auch demonstrieren die vorliegenden Daten über die Inzidenz und die Folge der Interaktionen möglicherweise nur einen

kleinen Anteil an den tatsächlichen Interaktionen, da viele Interaktionen nicht als solche interpretiert werden.

Eine Studie von Riechelmann et al. aus dem Jahre 2005 untersuchte die Häufigkeit mit der erwachsenen onkologischen Patienten während ihres stationären Aufenthaltes Medikamentenkombinationen mit Potential für Arzneimittelinteraktionen verabreicht wurden. Den Ergebnissen zur Folge seien zwei Drittel der onkologischen Patienten während des stationären Aufenthaltes Wirkstoffkombinationen verschrieben worden, die potentiell interagieren können (Riechelmann et al. 2005). In der Onkologie sind möglicherweise 4% der Todesfälle auf schwerwiegende Arzneimittelinteraktionen zurückzuführen (Ebbesen et al. 2002).

Mitchell et al. führten bereits im Jahre 1988 eine systematische Auswertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Kindern, welche in sieben universitären und städtischen Kliniken in den USA stationär behandelt wurden, durch. Von den 10.297 Kindern, bei denen eine unerwünschte Wirkung eingetreten ist, wurden 725 auf Grund einer onkologischen Grunderkrankung behandelt. Bei 22% der Kinder, die an einer onkologischen Erkrankung litten, führten die Folgen der unerwünschten Wirkung zu einer stationären Aufnahme (Mitchell et al. 1988). Eine aktuelle Studie ergab, dass bis zu 10% der onkologischen Patienten auf Grund einer unerwünschten Arzneimittelwirkung hospitalisiert werden mussten. Häufigste Ursache schien hier das Fieber in Neutropenie zu sein (Caggiano et al. 2005, van der Hooff et al. 2008, Miranda et al. 2011). Doch auch Arzneimittelinteraktionen, hier besonders mit Arzneimitteln die zur Therapie von Komorbiditäten wie kardiovaskulären Erkrankungen verabreicht wurden, führten zu UWAs (Riechelmann et al. 2007, 2008).

Es sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass Arzneimittelinteraktionen auch erwünscht sein können. Gerade in der Kinderonkologie gewinnen sie an außerordentlicher Bedeutung. Die synergistischen Effekte bei der Kombination von Chemotherapeutika und Immunsuppressiva im Rahmen von Therapieprotokollen konnten einen großen Erfolg bei der Behandlung vieler onkologischer Erkrankungen bewirken. So können im Rahmen einer optimalen

multimodalen Therapie mit Chemo-, Strahlen- und operativer Therapie heute bis zu 75% aller Kinder mit einer onkologischen Grunderkrankung geheilt werden (Creutzig et al. 2003). Da allerdings auch Chemotherapeutika eine geringe therapeutische Breite aufweisen und häufig viele unterschiedliche Wirkstoffe zur gleichen Zeit verabreicht werden müssen, ist das Potential für Interaktionen hier entsprechend groß (Scripture et al. 2006, Jansman et al. 2011). Die Steigerung der Lebensqualität bei der Therapie von onkologischen Erkrankungen ist in den letzten Jahren immer mehr in den Fokus geraten. Vielmehr nimmt der Anspruch einer möglichst nebenwirkungsarmen Therapie zu, mit der Folge, dass immer mehr Supportivtherapeutika den Weg in die Therapieprotokolle finden. Supportivtherapeutika wie: Antiemetika, Antiinfektiva, Anästhetika und vieles Andere sind für eine allumfassende Therapie von Malignomen oft unverzichtbar. Sie steigern nicht nur die Lebensqualität, auch kann für einige eine Lebensverlängerung verzeichnet werden. Mit der erlangten Lebensqualität nimmt jedoch auch mit jedem zusätzlichen Medikament die Wahrscheinlichkeit für Arzneimittelinteraktionen zu (Wong et al. 2008, Krähenbühl-Melcher et al. 2007, McLeod 1998).

Interaktionswarnungen der Hersteller zum Trotz kann scheinbar nicht immer verhindert werden, dass Wirkstoffe mit dem Potential für Interaktionen zusammen verschrieben werden und zu relevanten Arzneimittelinteraktionen führen.

Auf Grund von Warnungen über schwerwiegende Arzneimittelnebenwirkungen mussten in der Vergangenheit bereits renommierte Wirkstoffe, wie beispielsweise Cisapride oder auch Cervistatin vom Markt genommen werden, obwohl nicht der Wirkstoff allein, sondern die Interaktion mit einem gleichzeitig verabreichten Wirkstoff zu einer Interaktion und somit zu der unerwünschten Wirkung geführt hat (Astrand 2009, Huang et al. 2004). Eine Ursache hierfür könnte sein, dass das Bewusstsein über die Relevanz von Arzneimittelinteraktionen nicht bei allen praktisch arbeitenden Ärzten vorhanden ist. Zudem fehlen möglicherweise zuverlässige Quellen für Informationen über Arzneimittelinteraktionen, oder die Einordnung der Information in den klinischen Kontext fällt schwer.

1.5 Fragestellung

Über das Wissen der Pharmakokinetik, der metabolisierenden Enzyme, über Transporter und Rezeptoren von Arzneimitteln ist es möglich, einen Großteil der Interaktionen vorherzusehen (Kato et al. 2008, Penzak et al. 2008, Hudelson et al. 2008, Obach et al. 2006, Ito et al. 2004, Tachibana et al. 2009). Auch die Entdeckung der Pharmakogenomik hat einen entscheidenden Fortschritt in der Detektion von Arzneimittelinteraktionen erbracht (Lee et al. 2006, Nebert et al. 2008, Ingelman-Sundberg, Rodriguez-Antona et al. 2005, Ghosh et al. 2010). Meist wird eine Interaktion jedoch erkannt, wenn sie durch eine unerwünschte Arzneimittelwirkung klinisch in Erscheinung tritt. Medikamentenstudien untersuchen Wirksamkeit und Toxizität für den einzelnen Wirkstoff und konzentrieren sich weniger auf Arzneimittelinteraktionen (van der Heijden et al. 2002). Eine Übertragbarkeit auf das tatsächliche Patientenkollektiv ist oft nur eingeschränkt möglich. Spontanreportsysteme sind daher weiterhin die, wenn auch nicht immer zuverlässigste, Quelle für klinisch in Erscheinung getretene Interaktionen.

Die Anzahl an möglichen Kombinationen von Medikamenten lässt sich nach der Formel: $[n * (n - 1)]/2$ berechnen. Damit resultieren bei zehn gleichzeitig verabreichten Wirkstoffen 45 mögliche Medikamentenkombinationen (Peral Aguirregoitia et al. 2007). Bei der Vielzahl unterschiedlicher Wirkstoffkombinationen ist es für den klinisch tätigen Arzt nicht möglich, einen Überblick über alle potentiellen Arzneimittelinteraktionen zu behalten.

Doch scheint es gerade bei den steigenden Kosten der Gesundheitsversorgung und der immer grösser werdenden Defizite, vor allem im stationären Sektor, sowie auch im Hinblick auf eine möglicherweise höhere Rezidivrate, eine längere Therapiedauer, zusätzlich resultierende Begleiterkrankungen oder sogar tödliche Folgen (McLeod 1998, Wong et al. 2008), von großer Wichtigkeit zu sein, das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und explizit Arzneimittelinteraktionen zu reduzieren.

Aus diesem Grund sind mittlerweile einige Arzneimittelinteraktionsdatenbanken verfügbar, die dem Nutzer ermöglichen, potentielle Arzneimittelinteraktionen zu

detektieren und wichtige Informationen zum Management zu erhalten. Diese nutzen die Erkenntnisse aus in vitro Forschung, Pharmakokinetik, Herstellerinformation und Fallbeispielen und sollen sie für den Nutzer in adäquater Weise zusammenfassen und präsentieren, um für jegliche Wirkstoffkombination das Potential einer Arzneimittelinteraktion überschaubar darzustellen.

Es haben sich schon viele Arbeitsgruppen mit dem Vergleich von Arzneimittelinteraktionsdatenbanken beschäftigt. Viele sind zu dem Schluss gekommen, dass die Datenbanken sowohl in der Anzahl detektierter Interaktionen, als auch in der Bewertung des Schweregrades der Interaktionen deutliche Unterschiede zeigen (Vitry 2006, Fulda et al. 2006, Chao et al. 2005, Vonbach et al. 2008, Lam et al. 2003, Wong et al. 2008). Eine Studie von Abarca et al. untersuchte die Übereinstimmung zwischen vier Arzneimittelinteraktionsdatenbanken bei schwerwiegenden Interaktionen. Sie stellten fest, dass nur 2,2% aller schwerwiegenden Interaktionen in allen vier Datenbanken aufgeführt waren (Abarca et al. 2004). Auch Olvey et al. fanden beim Vergleich der Interaktionsdatenbanken von Micromedex Drug-Reax[®] und Drug-Interactions, Analyses and Management (DIAM) nur ein geringes Übereinstimmungslevel (Olvey et al. 2009). Barrons et al. analysierten die Präzision, Vollständigkeit und die Benutzerfreundlichkeit von insgesamt neun Interaktionsdatenbanken, die auf dem Personal Digital Assistent (PDA) genutzt werden können. Sie sind zu dem Ergebnis gekommen, dass die PDA Software im Hinblick auf Arzneimittelinteraktionen in allen untersuchten Bereichen besser abschneidet als Interaktionssoftware für Computer (Barrons 2004). Auch Perkins et al. haben sich mit Interaktionsprogrammen für PDAs befasst und dabei besonders Augenmerk auf den Vergleich von Sensitivität, Spezifität und Positiv prädiktivem Wert gelegt (Perkins et al. 2006). Diese Studiengruppe sowie auch Abarca et al. und Vonbach et al. ermittelten übereinstimmend niedrige Werte für die erwähnten statistischen Maßzahlen (Vonbach et al. 2008, Abarca et al. 2006). Auch werden viele irrelevante Arzneimittelinteraktionen von den Datenbanken detektiert, einige Interaktionen werden gar nicht erkannt (Glassmann et al. 2002, Chui et al. 2000, van der Sijs et al. 2006, Bergk et al. 2004). Zudem werden patientenspezifische Risikofaktoren nicht berücksichtigt

(Barrons 2004, Magnus et al. 2002, Glassmann et al. 2002). Daher finden viele Interaktionswarnungen von den Nutzern keine Beachtung (Magnus et al. 2002), was dazu führen kann, dass auch relevante Interaktionen übersehen werden.

Bisher existieren unseres Wissens keine Studien, welche die Inzidenz von potentiellen Arzneimittelinteraktionen bei Patienten der pädiatrischen Onkologie untersuchten. Auch hat bisher keine Studie untersucht, ob auch tatsächlich unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Folge von potentiellen Interaktionen auftreten. Oft wurde jedoch die klinische Relevanz potentieller Interaktionen von Expertengruppen bewertet (Blix et al. 2008, Malone et al. 2004, Abarca et al. 2004, Hansten et al. 2001, van Roon et al. 2005).

Im ersten Teil der Dissertation soll eine Datenbankanalyse und ein Vergleich von Interaktionsdatenbanken im Bezug auf die detektierten potentiellen Arzneimittelinteraktionen erfolgen. Dazu werden die Ergebnisse einer, auf Basis einer vorher definierten Arzneimittelliste durchgeführten Interaktionsrecherche, vier unterschiedlicher Interaktionsdatenbanken analysiert. Unter Anderem soll geklärt werden, inwieweit die Datenbanken in ihren Ergebnissen übereinstimmen und in welchen Bereichen sie sich unterscheiden. Zudem erfolgt eine qualitative Bewertung der Datenbanken an Hand eines selbst definierten Bewertungssystems. Welche Funktionalitäten sollte eine Interaktionsdatenbank mitbringen? Kann eine der Datenbanken für den klinischen Gebrauch empfohlen werden? Wo sind Schwachpunkte der Systeme und gibt es Verbesserungsmöglichkeiten?

Im Zweiten Teil soll anhand realistischer Patientenprofile in einer Anwendungsphase untersucht werden, wie entscheidungsrelevant die Informationen der Arzneimittelinteraktionsdatenbanken sind. Sind potentielle Interaktionen in der für Arzneimittelinteraktionen besonders exponierten Gruppe der pädiatrischen Onkologie häufig? Und wie wahrscheinlich ist das Auftreten einer unerwünschten Arzneimittelwirkung als Folge einer Interaktion? Gibt es praxisrelevante Arzneimittelinteraktionen? Sind Arzneimittelinteraktionen ein präsentenes Thema im stationären Alltag?

Ziel dieser Dissertation soll zum Einen sein, zu untersuchen, inwiefern Arzneimittelinteraktionsdatenbanken hilfreiche und insbesondere effiziente Systeme, sowohl zur Detektion von, als auch zur und Informationsgewinnung über potentielle Arzneimittelinteraktionen darstellen können. Welche anderen Strategien zur Vermeidung von Arzneimittelinteraktionen gibt es, und wie sind diese zu bewerten?

Was kann eine sinnvolle Handlungsanweisung für den Umgang mit einer Vielzahl von Medikamenten darstellen, um unerwünschte Arzneimittelwirkungen und deren Folgen zu minimieren?

2 Material und Methoden

2.1 Arzneimittelinteraktionsdatenbanken

Im Hinblick auf die Fragestellung der Arbeit wurden vier Arzneimittelinteraktionsdatenbanken untersucht: Drug-Reax[®] (Micromedex[®]) Drug Interaction Facts[®] (Facts & Comparisons[®]), Lexi-Interact[®] (Lexi-Comp[®]) und die Interaktionssuche von ifap index[®]KLINIK. Diese Zusammenstellung wurde gewählt, weil sie, wie im Falle der Micromedex[®] Datenbank, von wissenschaftlichen Mitarbeitern der pädiatrischen Onkologie oder wie bei der ifap index[®]KLINIK Datenbank von der Zentralapotheke der Universitätsklinik Münster zum Zeitpunkt der Datenerfassung vorrangig genutzt wurden. Von den behandelnden Ärzten der Station für pädiatrische Hämatologie und Onkologie wird größtenteils die ifap index[®]KLINIK Datenbank genutzt. Viele von ihnen besitzen ein PDA (Personal Digital Assistant) oder ein Smartphone, welches ihnen die Möglichkeit bietet, Abfragen direkt am Patientenbett durchzuführen. Es sind von Datenbanken minimale Anforderungen zu erfüllen, wie Auskunft über den Effekt, die Einteilung in unterschiedliche Schweregrade, der Mechanismus der Interaktion, welches klinische Management die Interaktionen bedürfen und Literaturreferenzen, die die Daten belegen können (Vonbach et al. 2008).

Der Zugriff auf die Datenbanken erfolgte im Januar 2010.

2.2 Datenaufbereitung

2.2.1 Apothekenliste

Die, dem ersten Teil der Arbeit zu Grunde liegenden Daten über die im Jahre 2007 von der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie angeforderten Medikamente wurden von der Zentralapotheke des Universitätsklinikums Münster ausgehändigt. Diese Liefermengenliste beinhaltete alle Präparate, die im Jahre 2007 von der Station bei der Apotheke angefordert und von dieser an die Station ausgeliefert worden sind. Hierbei wurde nicht berücksichtigt, ob und wie viel von den Präparaten tatsächlich verabreicht worden ist. Dabei wurden alle Substanzen mit einbezogen, bei denen von einer systemischen Wirkung

auszugehen ist, die Ursache einer Arzneimittelinteraktion sein könnte. Unter den Präparaten waren auch Kaugummis, Desinfektionsmittel und Rasierschaum enthalten. Diese wurden als irrelevant für diese Untersuchung angesehen und eliminiert. Es konnte retrospektiv nicht mehr eruiert werden, welche Inhaltsstoffe die Kaugummis enthielten. Doch ist davon auszugehen, dass handelsübliche Kaugummis ohne arzneimittelwirksame Bestandteile, wie z.B. Nikotin, verabreicht wurden.

Bei Desinfektionsmitteln ist zwischen Oberflächendesinfektion, Instrumentendesinfektion und Hautdesinfektion zu unterscheiden. Den Angaben der vorliegenden Liste zu Folge, handelte es sich vorwiegend um Desinfektionsmittel, die für die Hände- und Schleimhautdesinfektion zugelassen sind, wie Octeniderm[®] und Sterilium[®]. Während Sterilium[®] fast ausschließlich zur Händedesinfektion verwendet wird, kann Octenisept[®] auch als Mundspülung oder auf anderen Schleimhäuten angewandt werden. Nach Angaben des Herstellers für Octenisept[®] sei experimentell nachgewiesen, dass der Wirkstoff Octenidin kaum durch Schleimhaut penetriert oder resorbiert wird (Produktinformation octenisept[®] 2009). Daher sind keine Arzneimittelinteraktionen zu erwarten.

Auch Lokalanästhetika wie Lidocain, Lidocainhydrochlorid oder Prilocain wurden in Form von Pflastern, Sprays oder Gel im Jahre 2007 oft von der Zentralapotheke angefordert. Benzocain, ein Oberflächenanästhetikum, welches hier vor allem zur Behandlung der Zytostatika assoziierten Mukositis genutzt wurde, ist mit 100 Präparaten im gesamten Jahr häufig geordert worden.

In klinischen, sowie auch experimentellen Studien, konnte nachgewiesen werden, dass die Plasmakonzentrationen nach Absorption von Lidocain und Prilocain (Emla[®] Salbe) über die orale Schleimhaut weit unter der als toxisch geltenden Konzentration liegt (Leopold et al. 2002). Dabei sind die Absorptionsmengen von dem Ort der Applikation und vom Alter des Patienten abhängig. In stark vaskularisierten Arealen ist die Absorption von Lokalanästhetika höher, so dass bei gleicher Einwirkzeit und gleicher Menge im Gesicht und besonders in der Mundschleimhaut höhere Absorptionsraten als

beispielsweise am Unterarm erwartet werden können. Möglicherweise ist auch bei einer perkutanen Applikation mit einem Emla[®]-Pflaster nicht von einer für Interaktionen relevanten Plasmakonzentration auszugehen. Jedoch können die Wirkstoffe bei beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion akkumulieren und somit relevante Konzentrationen erreichen. Daher wurden die Lokalanästhetika bei der Untersuchung mit berücksichtigt.

Im Anschluss an die Aufbereitung der Daten erfolgte eine Unterteilung der vorliegenden Medikamente in die beiden Gruppen Zytostatika/Immunsuppressiva und Supportivtherapeutika. Als Zytostatika werden alle Präparate bezeichnet, die antineoplastische Eigenschaften besitzen und somit besonders das Zellwachstum in Geweben mit hoher Proliferationsrate hemmen. Immunsuppressiva zeichnen sich durch eine Unterdrückung der zellulären Immunreaktion aus. Glukokortikoide, wie Dexamethason und Prednison, ergeben mit 56,8% mehr als die Hälfte der angeforderten Immunsuppressiva und Zytostatika. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Gruppenzuteilung und die jeweils 20 am häufigsten bestellten Medikamente.

Um die Menge der zu analysierenden Supportivtherapeutika sinnvoll einzugrenzen und eine möglichst repräsentative Stichprobe der Daten zu erhalten, wurden alle Substanzen berücksichtigt, die wenigstens 100 mal in dem genannten Zeitraum angefordert worden sind. Diese 68 Präparate ergeben einen mengenmäßigen Anteil von 96,2% aller angeforderten Supportivtherapeutika.

Die Liste der Zytostatika und Immunsuppressiva mit insgesamt 57 Präparaten sowie auch die mit den Supportivtherapeutika mit insgesamt 68 Präparaten wurden als Grundlage für den Vergleich der vier Arzneimittelinteraktionsdatenbanken genutzt. Es wurde eine Interaktionsrecherche mit den 125 Wirkstoffen durchgeführt und die Ergebnisse zur Analyse in eine Access Datenbank übertragen und ausgewertet.

Supportiva	Liefereinheiten (%)	Zytostatika/ Immunsuppressiva	Liefereinheiten (%)
Amphotericin	9463 (13,6)	Dexamethason	4957 (34,7)
Ondansetron	6984 (10,0)	Prednison	3148 (22,0)
Natamycin	6720 (10,0)	Methotrexat	1204 (8,4)
VWF/FVIII-Konzentrat	5400 (7,7)	Ifosfamid	520 (3,6)
Folinsäure	2974 (4,3)	Mercaptopurin	350 (2,5)
Cotrimoxazol	2887 (4,1)	Dactinomycin	335 (2,4)
Paracetamol	2287 (3,3)	Etoposid	293 (2,1)
Metamizol	2130 (3,1)	Methylprednisolon	287 (2,0)
Gentamicin	2125 (3,1)	Mycophenolsäure	278 (2,0)
Mesna	1774 (2,6)	Doxorubicin	249 (1,7)
Ceftazidim	1731 (2,5)	Budesonid	240 (1,7)
Gabapentin	1210 (1,7)	Cyclophosphamid	216 (1,5)
Omeprazol	1186 (1,7)	Ciclosporin A	203 (1,4)
Meropenem	1100 (1,6)	Cisplatin	185 (1,3)
Cefuroxim	1072 (1,5)	Asparaginase	158 (1,1)
Metroclopramid	966 (1,4)	Tacrolimus	150 (1,1)
Hydromorphon	937 (1,3)	Cytarabin	141 (1,0)
Dimenhydrinat	841 (1,2)	Vincristin	127 (0,9)
Aciclovir	788 (1,1)	Sirolimus	121 (0,9)
Teicoplanin	750 (1,1)	Daunorubicin	108 (0,8)

Tabelle 1: Die zwanzig am häufigsten geordneten Supportiva und Zytostatika/Immunsuppressiva

Interaktionen unterschiedlicher Datenbanken mit identischen Interaktionspartnern wurden in Gruppen eingeteilt, um sie besser vergleichen zu können. Wird beispielsweise von der Drug Interaction Facts[®] Datenbank eine Interaktionswarnung zwischen Prednisolon und Fluconazol und von ifap index[®]KLINIK eine zwischen Glucocorticoiden und Azolantimykotika generiert, so sind sie inhaltlich als gleiche Interaktion aufzufassen, und somit wurden sie in einer Interaktionsgruppe („Glucocorticoide-Azolantimykotika“) zusammengefasst. Die ifap index[®]KLINIK Datenbank hat die Interaktion für die gesamte Wirkstoffgruppe betrachtet, Drug Interaction Facts[®] den einzelnen Wirkstoff. In diesem Fall hat die Lexi-Interact[®] Datenbank sowohl die Wirkstoffe einzeln, als auch in Kombinationen der übergeordneten Wirkstoffgruppen als Interaktion präsentiert. Die Interaktionen werden jedoch beide in die gleiche Wirkstoffgruppe mit dem Namen „Glucocorticoide-Azolantimykotika“

eingetragen. Dadurch kann es vorkommen, dass eine Interaktionsgruppe mehrere Interaktionen derselben Interaktionsdatenbank enthält.

2.2.2 Punktwertesystem zur Evaluation allgemeiner Kriterien

In Anlehnung an die Arbeit von Rodríguez-Terol (Rodríguez-Terol et al. 2009) wurde eine Liste mit allgemeinen Kriterien entworfen, um die Datenbanken zu vergleichen.

Kriterium	Ausprägung	Punkte
Aktualisierung	Sofort	2
	zwei Wochen bis drei Monate	1
	>drei Monate	0
Sprache	deutsch und englisch	2
	deutsch oder englisch	1
Max. Medikamenteneingabe	>100	2
	>50 <100	1
	<50	0
Speicherfunktion	Ja	1
	Nein	0
Druckversion	Ja	1
	Nein	0
PDA-Kompatibilität	Ja	1
	Nein	0
Online-Version	Ja	1
	Nein	0
Kosten/Jahr (Online/Intranet/CD)	<500€	2
	>500€ <1000€	1
	>1000€	0
Kosten/Jahr (PDA)	<50 €	2
	>50 €	1
	keine Angabe	0
Testversion	für jeden	2
	nur für Studenten, Apotheke etc.	1
	Keine	0
Anzahl der Wirkstoffe / Monographien	nicht bewertbar	-
Suchfunktion	Generika und Handelsnamen	1
	nur Generika/ Handelsnamen	0
Schweregradeinteilung	nicht bewertbar	-
Signifikanzbeurteilung	Ja	1
	Nein	0
Bewertung der Dokumentationsqualität	Ja	1
	Nein	0
Zusammenfassung	Ja	1
	Nein	0
Management der Interaktion	Ja	1
	Nein	0
Zeitliches Auftreten der Interaktion	Ja	1
	Nein	0
Zusatzpunkte	Ja	2
	Ja	1
	Nein	0

Tabelle 2: Punktwertesystem zur Evaluation allgemeiner Kriterien

Zu den Kriterien gehören beispielsweise Update-Häufigkeit, Kosten, Verfügbarkeit einer Testversion, sowie auch Monographie spezifische Kriterien, wie Vorhandensein einer Dokumentationsbewertung oder der Angabe des zeitlichen Auftretens einer Interaktion. Diese wurden anhand eines subjektiven Bewertungssystems, welches jedem Kriterium einen definierten Punktwert zuordnet (s. Tabelle 2), ausgewertet. Insgesamt können 22 Punkte erreicht werden, wobei außerhalb dieser Bewertung noch maximal 2 Zusatzpunkte für zusätzliche Funktionen vergeben werden können. Zum Vergleich der Anzahl der Interaktionen, der Einteilung der Schweregrade sowie der Literatur, erfolgten Access basierte Abfragen.

2.2.3 Datenakquirierung auf der Station für pädiatrische Hämatologie und Onkologie des UKM

Die Stichprobe, der im ersten Teil dieser Arbeit untersuchten Medikamente, basiert auf Anforderungen einer Station über ein ganzes Jahr und wird zum Großteil in dieser Kombination in der Realität nicht verabreicht werden. Aus diesem Grund wurden im zweiten Teil der Arbeit Interaktionen von Medikamenten analysiert, die auf realen Patientendaten basieren. Dazu wurden über einen Zeitraum von 30 Tagen insgesamt 50 Patienten der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie des UKM (Universitätsklinik Münster), die in dem benannten Zeitraum in stationärer Behandlung gewesen sind, in die Untersuchung mit einbezogen. Es wurde untersucht, wie hoch das Risiko für Arzneimittelinteraktionen basierend auf den verabreichten Medikamentenkombinationen ist. Zum Anderen wurde analysiert, wie viele der potentiellen Interaktionen tatsächlich klinisch in Erscheinung treten, um herauszufinden, ob die Nutzung der Interaktionsdatenbanken eine effiziente Methode ist, um schwerwiegende Folgen einer Arzneimittelinteraktion zu verhindern.

Patienten, denen weniger als zwei Wirkstoffe verabreicht wurden, sind bei der Untersuchung nicht berücksichtigt worden. Jedem Patienten wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen ein Identifikationscode zugeteilt, unter der er über die Zeit seines Aufenthaltes mit Hilfe einer dazu konzipierten Access-Datenbank verwaltet wurde. Somit erfolgte die Datenakquirierung vollständig

anonymisiert. Patienten, die mehrmals innerhalb der 30 Tage stationär behandelt wurden, sind unter dem zum Voraufenthalt identischen Identifikationscode vermerkt.

Die Stammdaten der Patienten beziehen Geburtsdatum, Geschlecht, Hauptdiagnose, Behandlungsprotokoll, Körpergröße und Körpergewicht mit ein. Unter Diagnostik wurden täglich, soweit bestimmt, Labordaten, wie beispielsweise kleines Blutbild (Hämoglobinwert, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl), C-reaktives Protein, Kreatinin, Kreatininclearance, GPT, GOT, γ -GT, Gesamteiweiß, Albumin, das Gewicht sowie vom Patienten angegebene Beschwerden festgehalten. Auch die Medikation konnte täglich aktualisiert werden, soweit erforderlich.

Die Medikamente jedes Patienten wurden täglich in die vier Interaktionsdatenbanken Drug Interaction Facts[®], Drug-Reax[®], Lexi-Interact[®], und ifap index[®]KLINIK eingegeben, um potentielle Interaktionen zu detektieren. Die Ergebnisse der Interaktionsrecherche wurden in eine Access-Datenbank übertragen und ausgewertet. Auch hier erfolgte die Einteilung von Interaktionen mit gleichen Interaktionspartnern in Interaktionsgruppen (vgl. Abschnitt 2.2.1). Wies eine der genannten Datenbanken auf eine schwerwiegende Interaktion hin, so wurde der behandelnde Arzt direkt darauf aufmerksam gemacht, um schwere Folgen zu vermeiden. Im Bedarfsfall erfolgte im Anschluss daran eine Änderung der Medikation durch den Stationsarzt.

3 Ergebnisse

3.1 Vergleich der Interaktionsdatenbanken

3.1.1 Micromedex Drug-Reax[®] Interaktionsdatenbank

Die Drug-Reax[®] (DRUGDEX[®] System [Internet database] 2010) Interaktionsdatenbank ist ein Produkt des Thomson Reuters Healthcare Business, welches Teil der Micromedex Healthcare Series[®] ist.

Über 2300 Wirkstoffe sind in der Datenbank enthalten.

Wechselwirkungen von Arzneistoffen untereinander, mit Phytopharmaka, Nahrungsmitteln und Tabak, sowie allergische Wechselwirkungen und Interaktionen mit Laborparametern werden in dieser Datenbank berücksichtigt. Es ist möglich nach Wirkstoffen sowie auch Handelsnamen zu suchen, wobei viele Generika in dem, nach Angaben des Herstellers, über 8000 Elemente enthaltenden Wörterbuch der Datenbank vorkommen. Neben der im Web-Browser laufenden Version ist eine CD-Rom für das Windows Betriebssystem verfügbar. Die jeweilige Software wird in vierteljährlichen Abständen aktualisiert. Eine Einzelplatz Nutzungslizenz für Apotheken, Krankenhäuser, Arztpraxen oder Universitäten kostet 734€ im Jahr. Für eine Nutzung mit bis zu fünf Personen über das Intranet liegen die Kosten bei 1652€ jährlich (jeweils zzgl. MwSt.). Hinzu kommt eine Versandkostenpauschale von 25€ pro Kalenderjahr. Als Abonnement von Drug-Reax[®] besteht die Möglichkeit, sich die *mobileMicromedex*[®] Version kostenfrei auf das Handheld herunterzuladen. Über die Internetseite des Deutschen Apotheker Verlages (www.deutscher-apotheker-verlag.de) ist es möglich, sich eine CD der Vollversion für vier Wochen zum Testen zuschicken zu lassen. iPhone[®]- und iPod-Nutzer[®] können über den App-Store[®] eine kostenlose Version von Micromedex Drug Information[®] herunterladen.

Laut Hersteller können bis zu 128 Arzneistoffe simultan ausgetestet werden. Es besteht die Möglichkeit sich einzelne Monographien auszudrucken. Eine Speicherfunktion ist nicht vorhanden. Die Datenbank ist ausschließlich in englischer Sprache verfügbar. Zu Beginn der Monographie werden in einer

Zusammenfassung die interagierenden Arzneistoffe oder Gruppen und der zu erwartende Effekt bei Verabreichung beider Stoffe genannt. Es folgen Einstufungen in den Kategorien „Onset“, „Severity“ und „Probable Mechanism“.

Bezüglich des Auftretens („Onset“) der Interaktion differenziert die Datenbank zwischen „**rapid**“ (kurzfristig) und „**delayed**“ (verzögert). Eine Definition dieser Einteilung ist in der Onlineversion nicht zu finden.

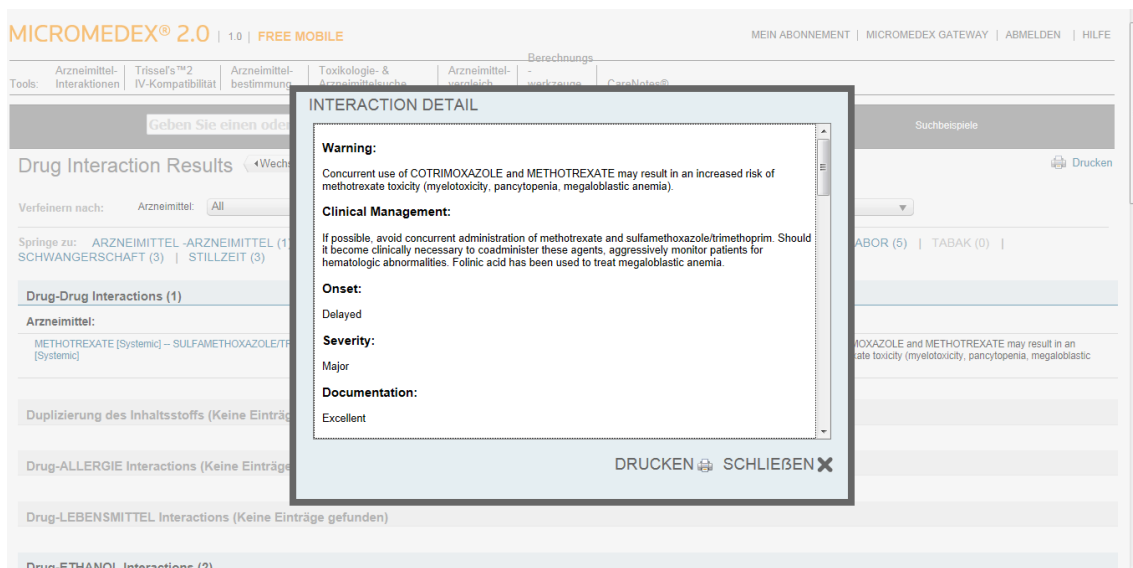
Der Schweregrad („severity“) wird in die Kategorien „contraindicated“, „minor“, „moderate“, „major“ und „unknown“ unterteilt:

- Als „**contraindicated**“, wird eine Interaktion bezeichnet, wenn die gleichzeitige Verabreichung der betreffenden Wirkstoffe kontraindiziert ist.
- Werden die Konsequenzen einer Interaktion als potenziell lebensbedrohlich angesehen, und ist ein medizinisches Eingreifen oder eine Überwachung notwendig, um eventuell eintretende Nebenwirkungen sofort zu therapieren, so wird die Betreffende Wechselwirkung in die Kategorie „**major**“ eingeordnet. Die simultane Verabreichung dieser Arzneistoffe sollte vermieden werden, oder nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.
- Wird eine Wechselwirkung in die Kategorie „**moderate**“ eingeordnet, so sind keine lebensbedrohlichen Folgen zu erwarten, doch der Zustand des Patienten kann sich bedingt durch die Interaktion verschlechtern, so dass eine zusätzliche Therapie notwendig werden kann. Empfohlen wird eine risikoärmere alternative Medikamentenkombination.
- Hat eine Interaktion zwischen zwei Medikamenten nur eine geringe klinische Bedeutung, besteht jedoch die Möglichkeit dass die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen zunimmt, so wird diese Wechselwirkung in die Kategorie „**minor**“ eingestuft. Eine Therapieänderung ist nicht notwendig.

Die Bewertung der Dokumentation der Arzneimittelinteraktionen wurde in die Kategorien „excellent“, „good“, „fair“ und „poor“ unterteilt.

- Wird die Dokumentation als „**excellent**“ bezeichnet, so belegen kontrollierte Studien die Existenz und Konsequenz dieser Interaktion.
- Bei „**good**“, weisen die vorhandenen Daten zwar auf klinisch relevante Wechselwirkungen hin, jedoch fehlen kontrollierte Studien.
- Sind aus pharmakologischer Sicht Wechselwirkungen wahrscheinlich, ohne dass ausreichend Daten hierzu vorliegen, so wird die Dokumentation als „**fair**“ bezeichnet.
- Bei „**poor**“ stützt sich die Dokumentation lediglich auf vereinzelte Fallberichte.

Bei der Beschreibung des klinischen Managements werden Hinweise zur Detektion der Interaktion und, falls möglich, auch Therapiealternativen genannt. In der Zusammenfassung folgt eine ausführlichere Darstellung der verfügbaren Studien. Dabei wird beim Zitieren der Autor direkt im Text mit vermerkt. Unter den Quellenangaben finden sich alle Referenzen alphabetisch geordnet.



The screenshot displays the MICROMEDEX 2.0 web interface. A central window titled "INTERACTION DETAIL" is open, showing the following information:

- Warning:** Concurrent use of COTRIMOXAZOLE and METHOTREXATE may result in an increased risk of methotrexate toxicity (myelotoxicity, pancytopenia, megaloblastic anemia).
- Clinical Management:** If possible, avoid concurrent administration of methotrexate and sulfamethoxazole/trimethoprim. Should it become clinically necessary to coadminister these agents, aggressively monitor patients for hematologic abnormalities. Folic acid has been used to treat megaloblastic anemia.
- Onset:** Delayed
- Severity:** Major
- Documentation:** Excellent

The background interface shows "Drug Interaction Results" for "METHOTREXATE [Systemic] - SULFAMETHOXAZOLE/TRIMETHOPRIM [Systemic]" with a severity of "Major".

Abbildung 1: Übersicht einer Interaktionsmonographie der Drug-Reax[®] Interaktionsdatenbank (DRUGDEX[®] System [Internet database] 2010)

3.1.2 Drug Interaction Facts[®] 4.0 Interaktionsdatenbank

Drug Interaction Facts[®] 4.0 ist eine Datenbank der Wolters Kluwer Health Company und wird unter Anderem über Clin-eguide[®] vertrieben. Clin-eguide[®] (www.clineguide.com) ist ein online Serviceprogramm der Konzerne Wolters-Kluwer-Health, Facts & Comparisons, Lippincott Williams & Wilkins und Ovid.

Facts & Comparisons (Facts & Comparisons® eAnswers [online]. 2010) ist seit über 60 Jahren Teil von Wolters Kluwer Health.

Die Kosten für die Online-Version von Clinical eAnswers®, mit der auch eine Interaktionssuche durchgeführt werden kann, betragen zum Zeitpunkt der Recherche für ein bis fünf Nutzer einer Klinik im Abonnement 5000\$. Mit der Nutzungslizenz kann das Produkt auch auf dem Smartphone oder PDA genutzt werden. Für Kliniken liegt der Preis bei insgesamt 1200\$ im Jahr für die CD Version von Drug Interaction Facts®. Online gibt es auch die Möglichkeit sich für eine 30 tägige Testversion anzumelden, die kostenlos zur Verfügung steht. Studenten können für ein Jahr kostenlos auf die Online-Version der Datenbank zugreifen.

Drug Interaction Facts® wird monatlich aktualisiert. Auf der Homepage werden zudem täglich neue Informationen zu Arzneimitteln und auch Interaktionen präsentiert. In der Datenbank sind, in ausschließlich englischer Sprache, mehr als 1800 Monographien von mehr als 20.000 Medikamenten hinterlegt. Eine Suche ist sowohl nach Handelsnamen als auch nach Wirkstoffen möglich. Dabei können mehr als 116 Wirkstoffe gleichzeitig eingegeben werden. Jede Monographie ist mit den interagierenden Medikamenten bzw. den Wirkstoffgruppen überschrieben. Dabei wird innerhalb der Monographie, falls notwendig, erwähnt, welche Medikamente der Gruppe interagieren und bei welchen dies nicht zu erwarten ist.

Auf einen Blick sind für den Nutzer das Signifikanzlevel, die Schwere der Interaktion, das zeitliche Auftreten sowie die Dokumentationsbewertung sichtbar.

Die klinische Relevanz wird laut Hersteller von dem Effekt und den Auswirkungen, dem Erforderlich sein von zusätzlicher Überwachung oder auch der Notwendigkeit der Therapieänderung, um mögliche unerwünschte Wirkungen abzuwenden, bestimmt. Dabei beinhaltet das Signifikanzlevel verschiedene Faktoren, wie das zeitliche Auftreten, die Schwere der Interaktion sowie den Nachweis aus verfügbarer Literatur, dass die Interaktion klinisch in Erscheinung treten kann. Die Signifikanz wird für jede Monographie mit 1-5

bewertet, wobei mit 1 eine schwere, gut dokumentierte und mit 5 eine nicht besser als „possible“ dokumentierte Interaktion bewertet wird:

- Eine Interaktion wird in die **Signifikanzstufe 1** eingeordnet, wenn sie den Schweregrad „major“ aufweist und die Dokumentation mindestens als „suspected“ bewertet wird.
- Eine Interaktion wird in die **Signifikanzstufe 2** eingeordnet, wenn sie den Schweregrad „moderate“ aufweist und die Dokumentation mindestens als „suspected“ bewertet wird.
- Eine Interaktion wird in die **Signifikanzstufe 3** eingeordnet, wenn sie den Schweregrad „minor“ aufweist und die Dokumentation mindestens als „suspected“ bewertet wird.
- Eine Interaktion wird in die **Signifikanzstufe 4** eingeordnet, wenn sie den Schweregrad „major“ oder „moderate“ aufweist und die Dokumentation als „possible“ bewertet wird.
- Eine Interaktion wird in die **Signifikanzstufe 5** eingeordnet, wenn sie den Schweregrad „minor“ aufweist und die Dokumentation als „possible“ bewertet wird oder, wenn bei einer Interaktion unabhängig vom Schweregrad die Dokumentation als „unlikely“ bezeichnet wird.

Bei der Schweregradeinteilung wird zwischen „major“, „moderate“ und „minor“ differenziert:

- **„major“**: Die vermuteten Effekte der Interaktion werden als potentiell lebensbedrohlich oder als ursächlich für dauerhaften Schaden angesehen.
- **„moderate“**: Die Effekte der Interaktion können eine Verschlechterung des klinischen Zustandes des Patienten zur Folge haben. Zusätzliche Behandlung, eine stationäre Aufnahme oder eine längere Krankenhausverweildauer können notwendig werden.
- **„minor“**: Normalerweise sind die zu erwartenden Effekte gering ausgeprägt. Die Konsequenzen können unangenehm sein oder auch unbemerkt bleiben, aber beeinträchtigen im Allgemeinen nicht das

therapeutische Outcome des Patienten. Zusätzliche Maßnahmen sind in der Regel nicht erforderlich.

Das zeitliche Auftreten der Interaktion wird entweder als „rapid“ oder als „delayed“ bezeichnet:

- **„rapid“** bedeutet den Angaben des Herstellers zur Folge, dass der Effekt der Interaktion innerhalb der ersten 24 Stunden nach simultaner Verabreichung der Wirkstoffe zu erwarten ist.
- **„delayed“** bedeutet, dass der Effekt der Interaktion möglicherweise erst nach Tagen oder Wochen nach Verabreichung beider Wirkstoffe eintreten kann.

Die Dokumentation wird mit „established“, „probable“, „suspected“, „possible“ oder „unlikely“ bewertet:

- **„established“**: Das Auftreten der Interaktion ist in gut kontrollierten Studien bewiesen worden.
- **„probable“**: Das Auftreten ist sehr wahrscheinlich, jedoch nicht klinisch bewiesen.
- **„suspected“**: Diese Interaktion kann auftreten, einige gute Daten sprechen dafür, mehr Studien sind erforderlich.
- **„possible“**: Die Interaktion könnte auftreten, jedoch sind die verfügbaren Daten sehr rar.
- **„unlikely“**: Das Auftreten der Interaktion ist zweifelhaft, es gibt keine gute Evidenz für einen veränderten klinischen Effekt.

Im Folgenden werden der erwartete Effekt, der vermutlich zugrunde liegende Mechanismus und das Management der Interaktion erläutert. In der „Discussion“ werden die Studienergebnisse, welche die Interaktion beschreiben, kurz zusammengefasst dargestellt. Dabei beschränken sich die Autoren nur auf die wichtigsten Fakten. Im Text sind Vermerke zu den dazugehörigen Referenzen angegeben, welche schließlich am Ende der Monographie nach Erscheinungsjahr sortiert, in nummerierter Reihenfolge aufgeführt sind. Der Nutzer hat die Möglichkeit, sich die gesamte Monographie

oder Teile davon auszudrucken. Gespeichert werden können die Ergebnisse der Interaktionsrecherche nicht.

Facts & Comparisons 4.0 Drug Home | Resources | Print

Tacrolimus / Sirolimus Monograph Sections

Contents: **Related Documents:**

Monograph Sections A to Z Drug Facts | Cancer Chemotherapy Manual | Drug Facts and Comparisons® | Drug Interaction Facts | Formulary Monograph Service | Herbal Interaction Facts | MedFacts Patient Information | Review of Natural Products | Off-Label Drug Facts

Interactions Print this section

Tacrolimus	Sirolimus
<ul style="list-style-type: none"> • Tacrolimus* (eg, Prograf) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sirolimus* (Rapamune)
<p>Significance</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; font-size: 2em; font-weight: bold;">1</div>	<p>Onset</p> <p><input type="checkbox"/> Rapid</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Delayed</p>
	<p>Severity</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Major</p> <p><input type="checkbox"/> Moderate</p> <p><input type="checkbox"/> Minor</p>
	<p>Documentation</p> <p><input type="checkbox"/> Established</p> <p><input type="checkbox"/> Probable</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Suspected</p> <p><input type="checkbox"/> Possible</p> <p><input type="checkbox"/> Unlikely</p>

Effects: TACROLIMUS trough plasma concentrations may be reduced, decreasing the pharmacologic effect.

Mechanism: Unknown; however, TACROLIMUS oral bioavailability is reduced.

Management: In patients receiving TACROLIMUS, frequently monitor trough levels after starting, stopping, or changing the SIROLIMUS dose. Adjust the TACROLIMUS dose as needed. SIROLIMUS as immunosuppressive therapy is not recommended in liver or lung transplant patients.¹

[Top](#)

Discussion Print this section

The effects of adding sirolimus to a tacrolimus-based immunosuppressive protocol were studied in 8 pediatric renal transplant recipients.² Each patient was converted to tacrolimus- and sirolimus-based immunosuppression as rescue therapy for chronic allograft nephropathy. Tacrolimus 0.14 mg/kg/day was administered and produced trough levels of 6.3 ng/mL. After starting sirolimus 0.13 mg/kg/day in 2 divided doses, the median dose required to maintain tacrolimus blood trough concentrations within the target range increased 71%. Dose-normalized tacrolimus AUC decreased to 67% and the dose-normalized C_{max} decreased to 54%, with no change in the terminal t_{1/2}. There was considerable interindividual variability. Sixteen adult patients receiving tacrolimus after renal transplantation were studied before and after discontinuation of concurrent sirolimus therapy.³ Tacrolimus AUC increased between 15% and 32% 15 days after discontinuing sirolimus. In studies in de novo liver transplant patients, the use of sirolimus in combination with tacrolimus has been associated with an increase in hepatic artery thrombosis.¹ Most cases led to graft loss or death. Death related to bronchial anastomotic dehiscence has been reported in de novo lung transplant patients receiving sirolimus as part of an immunosuppressive regimen.¹ Sirolimus as immunosuppressive therapy is not recommended in liver or lung transplant patients.

[Top](#)

References Print this section

1. Rapamune[package insert]. Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals, Inc; July 2005.
2. Filler G, et al. *Am J Transplant.* 2005;5(8):2005. [PubMed](#)
3. Baldan N, et al. *Pharmacol Res.* 2006;54(3):181. [PubMed](#)

Abbildung 2: Übersicht einer Interaktionsmonographie der Drug Interaction Facts® Datenbank (Facts & Comparisons® eAnswers[online]. 2010)

3.1.3 Lexi-Interact® Interaktionsdatenbank

Lexi-Interact® (Lexi-Comp Online®, letzter Zugriff Januar 2010) ist eine evidenzbasierte Interaktionsdatenbank von UpToDate®, welches seit Oktober 2008 Teil der Wolters Kluwer Health Organization ist. Gegründet wurde das Unternehmen 1992. Die Datenbank wird bis heute in 145 Ländern auf der Welt genutzt und spricht somit ein großes Nutzerspektrum an.

Die Universität Münster ist als Institution Abonnent von UpToDate®, und somit ist die Nutzung von UpToDate® und auch der Interaktionsdatenbank des Vertreibers Lexi-Comp® für Mitglieder der Universität innerhalb der Intranets

kostenlos. Der Preis für Institutionen richtet sich nach Anzahl der Benutzer und wird individuell berechnet. Ansonsten beträgt der Preis für eine Einzelplatzlizenz 495€ im Jahr. UpToDate® und auch Lexi-Interact® sind sowohl PDA kompatibel, als auch online verfügbar. Auch ist es möglich eine 45-tägige Testversion zu nutzen.

Die Datenbank ist ausschließlich in englischer Sprache verfasst. Es ist eine Suche sowohl nach Handelsnamen, als auch nach Generika möglich. Mehr als 121 Wirkstoffe können gleichzeitig beim Interaktionscheck eingegeben werden.

Der Titel der Monographie beinhaltet die interagierenden Elemente. Häufig werden nicht die Wirkstoffe im Einzelnen, sondern die Wirkstoffgruppen betrachtet. In der Monographie werden die Medikamente, zu denen klinische Daten verfügbar sind, gekennzeichnet. Andere Mitglieder der Wirkstoffgruppe, bei denen eine Interaktion auf Grund gleicher pharmakokinetischer Eigenschaften ebenfalls vermutet wird, werden mit aufgeführt. Neben dem „Risk Rating“ und einer kurzen Zusammenfassung des zu erwartenden Effektes ist auch der Schweregrad der Interaktion sowie die sogenannte Reliabilität angegeben. Die Risikobewertung („Risk Rating“) soll einen Anhalt geben, wie auf verschiedene Interaktionen zu reagieren ist. Diese bezieht nicht nur den Schweregrad, sondern auch das erforderliche Management mit ein und wird in fünf Kategorien unterteilt, die in aufsteigender Reihenfolge die Dringlichkeit für eine Intervention bestimmen: A, B, C, D und X:

- **A:** Keine Interaktionen bekannt. Es gibt keine Daten, die belegen, dass zwischen den Wirkstoffen weder pharmakodynamische, noch pharmakokinetische Wechselwirkungen bestehen.
- **B:** Keine Intervention notwendig. Es existieren Daten, die nachweisen, dass die beiden Wirkstoffe miteinander interagieren können, jedoch bestehen keine oder wenige Anhaltspunkte dafür, dass die gleichzeitige Verabreichung Wechselwirkungen von klinischer Relevanz zur Folge haben könnte.
- **C:** Überwachung notwendig. Datenmaterial beschreibt Interaktionen zwischen den beiden Wirkstoffen, die von klinischer Relevanz sind. Der Nutzen bei gleichzeitiger Verabreichung überwiegt im Allgemeinen die

Risiken. Ein adäquates Monitoring ist erforderlich, um potenziell negative Effekte zu aufzuzeigen. Bei einer Minderheit von Patienten können Dosisanpassungen eines, oder beider Medikamente notwendig sein.

- **D:** Therapiewechsel erwägen. Datenmaterial beschreibt Interaktionen zwischen den beiden Wirkstoffen, die von klinischer Relevanz sind. Es sollte patientenspezifisch ermittelt werden, ob der Nutzen einer gleichzeitigen Verabreichung die Risiken überwiegt. Es müssen Maßnahmen ergriffen werden, um die Vorteile zu nutzen und/ oder toxische Reaktionen zu minimieren. Zu diesen Maßnahmen kann unter anderem Dosisanpassung, intensives Monitoring oder auch Wechsel zu alternativen Wirkstoffen zählen.
- **X:** Kombination vermeiden. Datenmaterial beschreibt Interaktionen zwischen den beiden Wirkstoffen, die von klinischer Relevanz sind. Bei gleichzeitiger Verabreichung überwiegen die Risiken im Allgemeinen den Nutzen, so dass diese Wirkstoffkombination üblicherweise als kontraindiziert angesehen wird.

Zusammenfassend werden unter die Kategorien A und B Interaktionen gefasst, die keine oder nur geringe klinische Relevanz haben. Interaktionen die den Kategorien C, D und X zugeordnet sind, sollen eine größere Relevanz besitzen. Es ist möglich, das Suchergebnis der angezeigten Interaktionen im Bezug auf das „Risk-Rating“ zu filtern. Der Nutzer kann sich beispielsweise nur Interaktionen der Kategorie „X“ anzeigen lassen.

Bei der Schweregradeinteilung wird zwischen „major“, „moderate“ und „minor“ differenziert:

- **„major“:** Tod, Hospitalisierung, andauernde Beeinträchtigung oder therapeutisches Versagen können resultieren.
- **„moderate“:** Ein Einschreiten von medizinischer Seite ist notwendig. Die Kriterien reichen nicht aus, um in die Kategorie „major“ eingeordnet zu werden.
- **„minor“:** Die Effekte werden in den meisten Fällen als akzeptabel bezeichnet. Eine Intervention ist nicht erforderlich.

- Ist es sinnvoll, explizit zu erwähnen, dass zwischen Arzneistoffen keine Interaktionen auftreten, und konnte diese Tatsache in klinischen Studien belegt werden, so wird dies in der Datenbank in die Kategorie „**N/A**“ eingeordnet.

Beim zeitlichen Auftreten wird zwischen „immediate“, „rapid“ und „delayed“ unterschieden:

- „**immediate**“ Auftreten innerhalb von 0-12 Stunden
- „**rapid**“ Auftreten innerhalb von 12-72 Stunden
- „**delayed**“ Auftreten nach 72 Stunden

Unter „Reliability Rating“ wird eine Einteilung an Hand der verfügbaren Literatur vorgenommen. Dabei wird zwischen „excellent“, „good“, „fair“ und „poor“ differenziert:

- „**excellent**“: Mehrere randomisierte, kontrollierte Studien oder eine randomisiert, kontrollierte Studie und zusätzlich mehr als zwei Fallberichte.
- „**good**“: Eine randomisiert, kontrollierte Studie und zusätzlich weniger als zwei Fallberichte.
- „**fair**“: Mehr als zwei Fallberichte und zusätzlich andere unterstützende Daten; oder eine theoretische Interaktion, basierend auf allgemein bekannten pharmakologischen Erkenntnissen.
- „**poor**“: Weniger als zwei Fallberichte und keine zusätzlichen Daten.

Interagieren Gruppen von Medikamenten miteinander, so werden im Folgenden die Arzneistoffe der Gruppe, die eine Interaktion hervorrufen können, aufgelistet. Medikamente der Gruppe, zu denen keine Interaktion beschrieben ist, bei denen jedoch aufgrund der Ähnlichkeit der Stoffe von einer potentiellen Interaktion auszugehen ist, werden mit einem Stern markiert.

In der Diskussion werden die der Interaktion zu Grunde liegenden Studienergebnisse und das Management mit den zugehörigen Literaturreferenzen dargestellt. Die Referenzen sind mit Zahlen versehen. Im Text sind diese in Klammern an Stellen wiederzufinden, wo zitiert wird.

Eine Speicherfunktion ist nicht vorhanden. Wird das Fenster geschlossen, so müssen die zu suchenden Wirkstoffe, falls erwünscht, erneut eingegeben werden. Auch eine Druckversion ist nicht verfügbar.

Lexi-Comp Online™ Interaction Monograph

Title Calcium Channel Blockers / Fluconazole

Risk Rating C: Monitor therapy

Summary Fluconazole may decrease the metabolism of Calcium Channel Blockers. **Severity** Moderate **Reliability Rating** Fair

Patient Management Monitor for toxic effects of calcium channel blockers (CCB) if fluconazole is initiated/dose increased, or decre effects if fluconazole is discontinued/dose decreased. A reduction in the dose of the CCB will likely be needed.

Calcium Channel Blockers Interacting Members AmLODIPine; Diltiazem; Felodipine; Isradipine; NiCARDipine; NIFEdipine; Nil NiMODipine; Nisoldipine; Nitrendipine; Verapamil **Exceptions** Clevidipine

Discussion The AUC of felodipine (single 5 mg dose) was increased more than sixfold (and the C_{max} nearly eightfold), with increase felodipine effects, in 9 normal subjects when administered following a 4-day course of itraconazole (200 mg/day).¹ Increased effects channel blockers (eg, edema of the legs and ankles) following the addition of itraconazole.^{2,3,4} It is probable that the itraconazole inhibit CYP3A4 metabolism of the calcium channel blockers (CCB). Fluconazole will likely share this effect on the CCB.

Footnotes

1. Jalava KM, Oikola KT, and Neuvonen PJ, "Itraconazole Greatly Increases Plasma Concentrations and Effects of Felodipine," *Clin Pharmacol Ther*, 1997, 61:410-5.
2. Neuvonen PJ and Suhonen R, "Itraconazole Interacts With Felodipine," *J Amer Acad Dermatol*, 1995, 33:134-5.
3. Rosen T, "Debilitating Edema Associated With Itraconazole Therapy," *Arch Dermatol*, 1994, 130:260-1.
4. Tailor SAN, Gupta AK, Walker SE, et al, "Peripheral Edema Due to Nifedipine-Itraconazole Interaction: A Case Report," *Arch Der* 1996, 132:350-2.

Abbildung 3: Übersicht einer Interaktionsmonographie der Lexi-Interact® Datenbank (Lexi-Comp Online® 2010)

3.1.4 ifap index® KLINIK Interaktionsdatenbank

Die ifap® Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH® ist ein Tochterunternehmen der CompuGROUP Holding AG und wurde 1990 gegründet. Das Unternehmen hat sich auf die Entwicklung von Datenbanken für Arzneimittelsicherheit und Verordnung spezialisiert. Eines der Produkte ist die ifap index® KLINIK Datenbank (ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH, letzter Zugriff Januar 2010), die Informationen über rund 10000 Fertigarzneimittel, Phytopharmaka und Verbandstoffe beinhaltet. Neben Zusammensetzung, Darreichungsform und vielen anderen pharmazeutisch-wissenschaftlichen sowie pharmazeutisch-ökonomischen Informationen können auch Interaktionschecks durchgeführt werden. Insgesamt sind 6700 Interaktionsmonographien im System abrufbar. Es kann jeweils ein Wirkstoff eingegeben werden, zu dem Informationen wie Wirkung, Dosierung, Nebenwirkungen und auch Interaktionen abgerufen werden. Um Interaktionschecks mit mehreren Wirkstoffen durchführen zu können, muss das

Programm i:fox[®] von ifap[®], welches seit 2009 in die ifap index[®]KLINIK Datenbank integriert werden kann, verwendet werden. Dieses stand zur Untersuchung jedoch nicht zur Verfügung.

Die Kosten für das Programm ifap index[®]KLINIK belaufen sich, je nach Bettenzahl der Klinik auf 520€ (≤100 Betten) bis 3900€ (1001-1500 Betten) pro Jahr. Für einen Preis von 768€ (≤100 Betten) bis 4704€ (1001-1500 Betten) zuzüglich einer einmaligen Lizenzgebühr von 1650€-5336€ ist zusätzlich der digitale Therapieassistent i:fox[®], sowie auch die digitale Patientenkartei enthalten. (Alle Preise verstehen sich zuzüglich MwSt.) Für Kliniken, Arztpraxen und Apotheken ist es möglich, eine Demoversion des Programmes 30 Tage kostenlos zu testen. Für das iPhone[®] und iPod touch[®] steht der „Arznei check“ von i:fox[®] für einen einmaligen Betrag von 7,99€, sowie die Arzneimitteldatenbank „Arznei aktuell“ kostenlos zum Download zur Verfügung.

Die Interaktionen bei ifap index[®]KLINIK sind mit einer Interaktionsidentifikationsnummer versehen. Dies macht es besonders einfach, identische Interaktionen zu erkennen. Eine Suche ist sowohl nach Handelsnamen als auch nach Generika möglich. Es wird ausschließlich die deutsche Sprache verwandt.

Zu Beginn der Monographie ist die Schweregradeinteilung der Interaktion sichtbar. ifap index[®]KLINIK unterteilt in „unbedeutend“, „geringfügig“, „mittelschwer“ und „schwer“. Eine Beschreibung der Einschlusskriterien der Kategorien ist nicht vorhanden. Im Folgenden sind die beiden Interaktionspartner aufgelistet. In der Rubrik „Effekt“ werden die klinischen Auswirkungen der Interaktion, Symptome, die auftreten können und, falls möglich, Risikofaktoren für das Auftreten der Interaktion erläutert. Auch das Management einer Interaktion wird in der Zusammenfassung beschrieben. Eine Beurteilung der Signifikanz und der Dokumentationsqualität ist nicht vorhanden. Auch erhält der Nutzer keine Informationen zum zeitlichen Auftreten der Interaktion.

Die Daten der Software werden in dreimonatigen Abständen aktualisiert. Zusätzlich gibt es die Möglichkeit, alle vierzehn Tage die online-Updates zu

nutzen. Eine Speicherfunktion ist in dem Programm nicht implementiert, eine Druckversion der Monographie ist jedoch vorhanden.

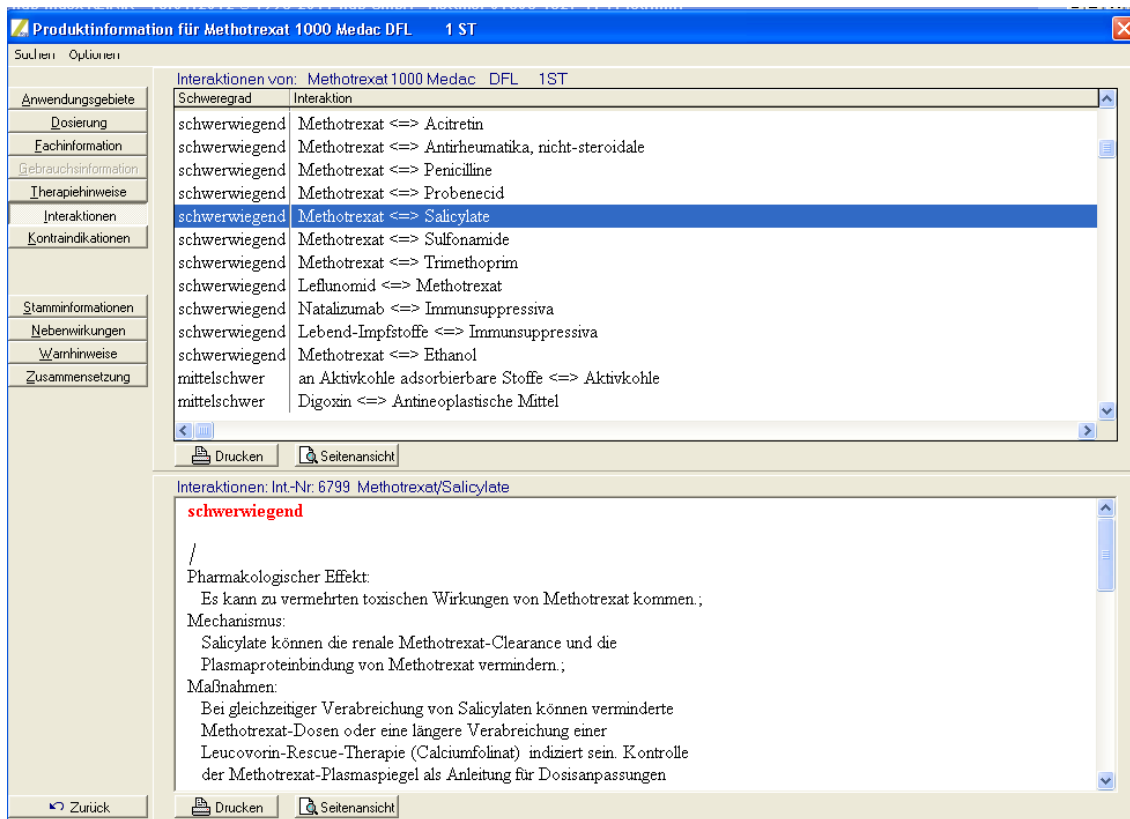


Abbildung 4: Übersicht einer Interaktionsmonographie der ifap index[®]KLINIK Datenbank (ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH 2010)

3.1.5 Verteilung der generierten Interaktionswarnungen nach Schweregrad

Von den insgesamt 148 von der Drug-Reax[®] Interaktionsdatenbank detektierten potentiellen Interaktionen werden 0,7% (1 Interaktion) als „contraindicated“ 39,2% (58 Interaktionen) als „major“, 55,4% (82 Interaktionen) als „moderate“ und 4,7% (7 Interaktionen) als „minor“ eingestuft (s. Abbildung 5).

Insgesamt wurden von der Drug Interaction Facts[®] Datenbank 160 potentielle Interaktionen detektiert. Von diesen werden 17,5% (28 Interaktionen) als „major“, 72,5% (116 Interaktionen) als „moderate“ und 10% (16 Interaktionen) als „minor“ eingestuft.

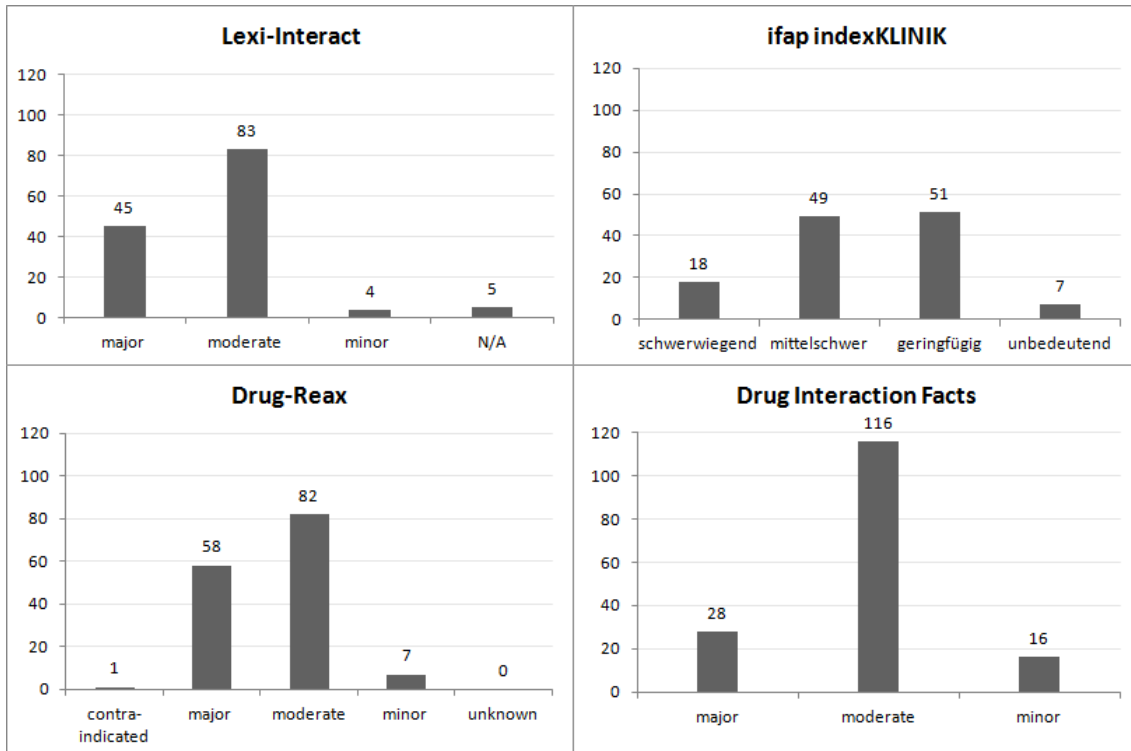


Abbildung 5: Anzahl der potentiellen Interaktionen nach Schweregrad

Von der Lexi-Interact[®] Datenbank wurden 137 Interaktionen mit den untersuchten Medikamenten detektiert. Von den 137 Interaktionen werden 32,8% (45 Interaktionen) als „major“, 60,6% (83 Interaktionen) als „moderate“ und 2,9% (4 Interaktionen) als „minor“ und 3,6% (5 Interaktionen) als „N/A“ im Schweregrad eingestuft.

Bei der ifap index[®]KLINIK Datenbank wurden 125 Interaktionen gefunden, von denen 14,4% (18 Interaktionen) als schwerwiegend, 39,2% (49 Interaktionen) als mittelschwer, 40,8% (51 Interaktionen) als geringfügig sowie 5,6% (7 Interaktionen) als unbedeutend eingestuft werden.

3.1.6 Dokumentationsqualität der Datenbanken

Die Drug-Reax[®] Datenbank bewertet die Qualität der Literatur in 12,8% (19/148) als „excellent“, in 43,9% (65/148) als „good“, in 41,9% (62/148) als „fair“ und in 1,4% (2/148) als „poor“. (vgl. Abschnitt 3.1.1)

Drug Interaction Facts[®] bewertet die Dokumentation bei 5% (8/160) der Interaktionen als „established“, in 6,3% (10/160) als „probable“, in 31,3%

(50/160) als „suspected“, in 50% (80/160) als „possible“ und in 7,5% (12/160) als „doubtful“. (vgl. Abschnitt 3.1.2)

Insgesamt wird die Dokumentationsqualität von der Lexi-Interact® Datenbank in 10,9% (15/137) als „excellent“, in 38,7% (53/137) als „good“, in 48,2% (66/137) als „fair“ und in 2,2% (3/137) als „poor“ bewertet. (vgl. Abschnitt 3.1.3)

Tabelle 3 zeigt eine Auflistung der Dokumentationsqualität der Datenbanken im Bezug auf den Schweregrad.

Drug-Reax					
	excellent	good	fair	poor	
minor	0%	71,4%	28,6%	0%	
moderate	15,9%	42,7%	40,2%	1,2%	
major	10,3%	43,1%	44,8%	1,7%	
contraind.	0%	0%	100,0%	0%	
Drug Interaction Facts					
	established	probable	suspected	possible	unlikely / doubtful
minor	0%	0%	37,5%	50,0%	12,5%
moderate	1,7%	7,8%	26,7%	55,2%	8,6%
Major	21,4%	3,6%	46,4%	28,6%	0%
Lexi-Interact					
	excellent	good	fair	poor	
minor	25,0%	40,0%	0%	25,0%	
moderate	7,2%	50,0%	48,2%	2,4%	
major	13,3%	28,9%	57,8%	0%	
N/A	40,0%	60,0%	0%	0%	

Tabelle 3: Dokumentationsqualität nach Schweregrad

3.1.7 Anzahl nicht gefundener Wirkstoffe

Die Anzahl nicht gefundener Wirkstoffe repräsentiert die Wirkstoffe, die weder unter ihrem internationalen Freinamen, noch über den Handelsnamen primär identifiziert werden konnten.

Die fünf Wirkstoffe Treosulfan, Antilymphozytenglobulin, Antithymozytenglobulin, Teicoplanin, Metamizol und vWF/FVII- Konzentrat wurden in der Drug-Reax® Datenbank nicht gefunden. Dies entspricht 3,2% der Gesamtanzahl der eingegebenen Elemente.

Bei Eingabe der Medikamente in das Interaktionsmodul Drug Interaction Facts® konnten 9 Medikamente (Metamizol, vWF/FVII Konzentrat, Teicoplanin, Domperidon, Treosulfan, Antithymozytenglobulin, Antilymphozytenglobulin,

Vindesin und Brivudin) nicht gefunden werden. Dies entspricht 7,2% der Gesamtzahl der untersuchten Medikamente.

Bei Eingabe der 125 Medikamente in die Lexi-Interact® Interaktionsdatenbank konnten 6 Arzneistoffe sowie auch deren Handelsnamen nicht gefunden werden: Treosulfan, Everolimus, Vindesin, Teicoplanin, Brivudin, Metamizol, von Willebrand-Faktor-Faktor 7 Konzentrat und Antilymphozytenglobulin. Dies entspricht 4,8% der Medikamente, die eingegeben worden sind.

Nur eins der 125 (0,8%) eingegebenen Medikamente konnte von der ifap index®KLINIK Datenbank nicht gefunden werden (vWF/FVII- Konzentrat).

3.1.8 Wirkstoffe mit hohem Interaktionspotential

Tabelle 4 zeigt die zehn Wirkstoffe, bei denen am meisten Interaktionswarnungen generiert worden sind nach Interaktionsgruppen (vgl. Abschnitt 2.1) und für die jeweiligen Datenbanken. Dabei werden nach Eingabe aller 125 Wirkstoffe von allen Datenbanken mit dem Wirkstoff Ciclosporin am meisten Interaktionswarnungen generiert.

Wirkstoff	Interaktionsgruppen	Drug Interaction Facts	Drug-Reax	ifap indexKLINIK	Lexi-Interact
Ciclosporin	35	29	29	23	24
Dexamethason	20	14	5	2	10
Tacrolimus	20	15	15	11	8
Methotrexat	19	21	11	11	10
Fluconazol	18	10	8	1	21
Imatinib	15	6	5	7	8
Cisplatin	14	8	5	3	3
Ibuprofen	12	8	1	0	9
Voriconazol	12	10	11	1	5
Aprepitant	11	4	10	3	6
Ciprofloxacin	11	8	3	7	9
Cyclophosphamid	11	10	4	5	3
Paracetamol	11	8	2	3	2
Sirolimus	11	10	6	4	5
Valproinsäure	11	10	4	8	6
Dasatinib	11	4	9	6	4

Tabelle 4: Top 10 der am häufigsten interagierenden Wirkstoffe

3.1.9 Interaktionen, die nur von einer der Datenbanken detektiert worden sind

Die Drug-Reax[®] Datenbank generiert 25 Interaktionswarnungen, die nur in dieser Datenbank erwähnt werden. 52% (13/25) werden als „major“, 44% (11/25) als „moderate“ und 4% (1/25) als „minor“ bezeichnet (s. Abbildung 6).

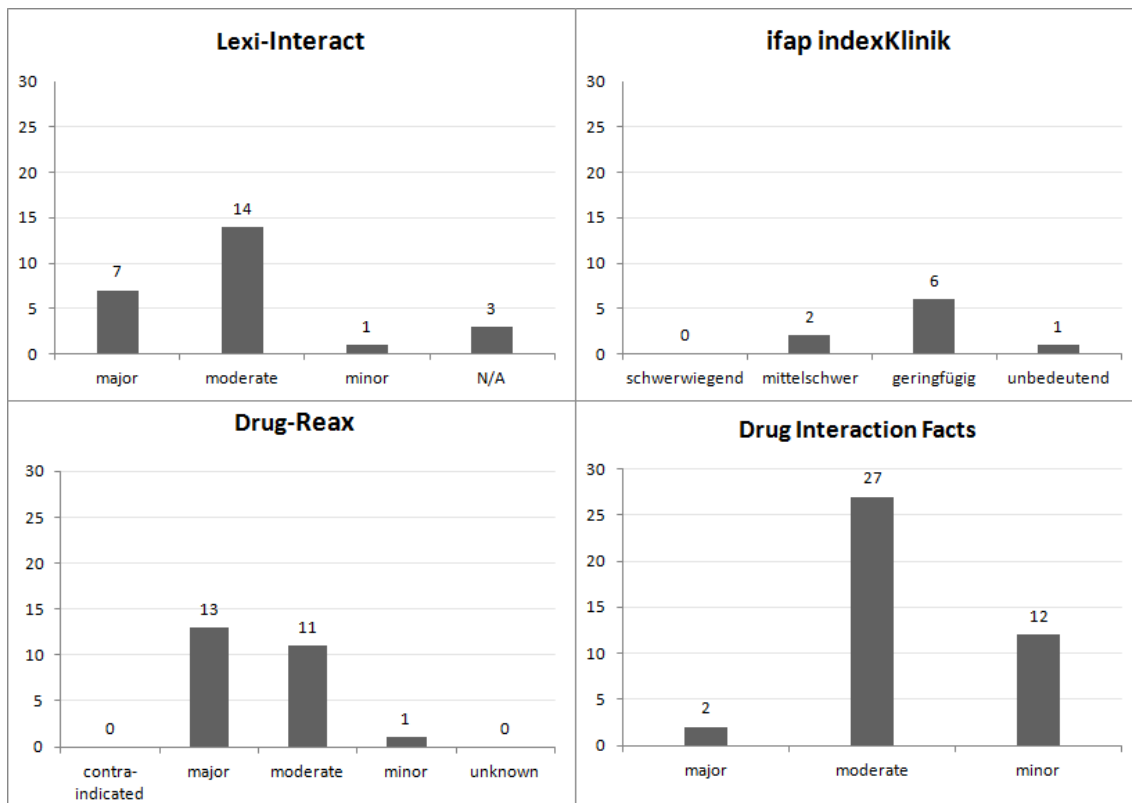


Abbildung 6: Anzahl der potentiellen Interaktionen nach Schweregrad, die nur von der jeweiligen Datenbank detektiert worden sind

Von der Drug Interaction Facts[®] Interaktionsdatenbank werden bei der Eingabe der Wirkstoffe insgesamt 41 potentielle Interaktionen gefunden, die von keiner der anderen Datenbanken detektiert worden sind. Von diesen werden 4,9% (2/41) als „major“, 65,9% (27/41) als „moderate“ und 29,3% (12/41) als „minor“ eingestuft.

Insgesamt 25 Interaktionen werden nur von der Lexi-Interact[®] Datenbank detektiert. 28% (7/25) werden von den Autoren der Datenbank als „major“, 56% (14/25) als „moderate“, 4% (1/25) als „minor“ und 12% (3/25) als „N/A“ bezeichnet.

Die ifap index[®]KLINIK Datenbank detektiert 66,7% (6/9) als geringfügig bezeichnete Interaktionen, 22,2% (2/9) mittelschwere, und 11,1% (1/9) unbedeutende, von insgesamt 9 Interaktionen, die von keiner der anderen Datenbanken gefunden wurde.

3.1.10 Signifikanz/Risk Rating

Die Drug Interaction Facts[®] Interaktionsdatenbank teilt bezüglich der Signifikanz in die Gruppen 1-5 ein (vgl. Abschnitt 3.1.2).

- **Gruppe 1** enthält 18 (11,3%) Interaktionen, die alle als „major“ eingestuft werden.
- In **Gruppe 2** werden 2 (4,3%) der insgesamt 46 (28,8%) Interaktionen als „major“, 43 (93,5%) als „moderate“ und 1 (2,2%) als „minor“ bezeichnet.
- **Gruppe 3** beinhaltet 9 (5,6%) Interaktionen, von denen 6 (66,7%) als „major“ und 3 (33,3%) als „moderate“ eingestuft werden.
- Mit insgesamt 68 (42,5%) Interaktionen sind in **Gruppe 4** die meisten Interaktionen enthalten. Davon werden 2 (2,9%) als „major“, 60 (88,2%) als „moderate“ und 6 (8,8%) als „minor“ bezeichnet.
- In **Gruppe 5** werden 10 (52,6%) der 19 (11,9%) Interaktionen als „moderate“ und 9 (47,3%) als „minor“ eingestuft (s. Abbildung 7).

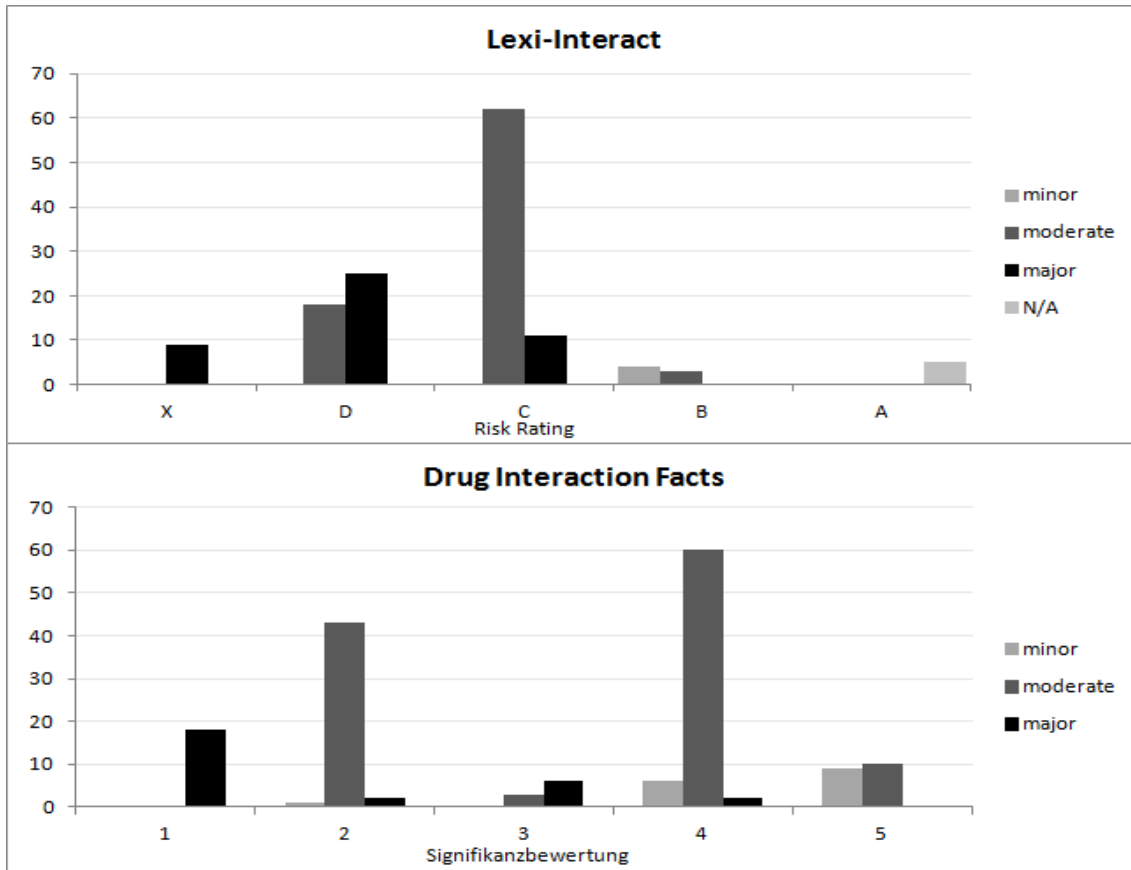


Abbildung 7: Schweregradbewertung im Bezug auf das Signifikanzniveau/Risk-Rating

Die Lexi-Interact[®] Datenbank teilt bei der Beurteilung des „Risk-Ratings“ in die Kategorien A, B, C, D und X ein.

- Bei der Lexi-Interact[®] Datenbank sind alle 5 (3,7%) Interaktionen, die dem „Risk Rating“ **A** zugeteilt werden mit dem Schweregrad „N/A“ bezeichnet (vgl. Abschnitt 3.1.3).
- In die Kategorie **B** werden insgesamt 7 (5,1%) Interaktionen zugeteilt. Davon werden 4 (57,1%) als „minor“ und 3 (42,9%) als „moderate“ bezeichnet.
- Mit 73 (53,3%) Interaktionen sind die meisten Interaktionen der Kategorie **C** zugeteilt. 62 (86,3%) werden als „moderate“ und 11 (15,1%) als „major“ eingestuft.
- In der Gruppe **D** werden 18 (41,9%) der insgesamt 43 (31,4%) Interaktionen als „moderate“ und 25 als „major“ bezeichnet.
- Alle 9 (6,6%) Interaktionen der Kategorie **X** werden als „major“ eingestuft (s. Abbildung 7).

3.1.11 Übereinstimmung der vier Datenbanken

Nach Gruppierung der generierten Interaktionswarnungen ergeben sich 234 unterschiedliche Interaktionsgruppen (vgl. Abschnitt 2.1).

Interaktionen enthalten in	Gesamt (%)	ifap indexKLINIK	Drug-Reax	Drug Interaction Facts	Lexi-Interact
allen vier Datenbanken	49 (20,9)	49	49	49	49
nur drei Datenbanken	39 (16,7)	6	-	6	6
		-	11	11	11
		14	14	14	-
		8	8	-	8
nur zwei Datenbanken	46 (19,7)	12	-	12	-
		6	-	-	6
		6	6	-	-
		-	10	-	10
		-	-	7	7
		-	5	5	-
nur einer Datenbank	100 (42,7)	9	25	41	25
Insgesamt	234	110	128	145	122

Tabelle 5: Übereinstimmung der Interaktionsgruppen der Datenbanken

Wie Tabelle 5 zu entnehmen, enthalten 49 Interaktionsgruppen (20,9%) Interaktionen aller vier Datenbanken. Von den 39 Interaktionsgruppen, die Interaktionen von drei Datenbanken enthalten, sind in 6 Interaktionsgruppen, Interaktionen von ifap index[®]KLINIK, Drug Interaction Facts[®] und Lexi-Interact[®], in 11 Interaktionsgruppen, Interaktionen von Drug-Reax[®], Drug Interaction Facts[®] und Lexi-Interact[®], in 14 Interaktionsgruppen Interaktionen von ifap index[®]KLINIK, Drug-Reax[®], und Drug Interaction Facts[®] und in 8 Interaktionsgruppen Interaktionen von ifap index[®]KLINIK, Drug-Reax[®] und Lexi-Interact[®]. Die Datenbankkombinationen für Interaktionsgruppen, die Interaktionen zweier, bzw. einer Datenbank enthalten, sind ebenfalls Tabelle 5 zu entnehmen. Die Gesamtzahl der Interaktionen pro Datenbank kann geringer sein als die Anzahl der detektierten Interaktionen, wenn einer Interaktionsgruppe mehrere Interaktionen der gleichen Datenbank zugeordnet werden.

	Lexi-Interact	Drug Interaction Facts	Drug-Reax	ifap indexKLINIK
Lexi-Interact	100%	60% (73/122)	64% (78/122)	57% (69/122)
Drug Interaction Facts	50% (73/145)	100%	54% (79/145)	56% (81/145)
Drug-Reax	61% (78/128)	62% (79/128)	100%	60% (77/128)
ifap indexKLINIK	63% (69/110)	74% (81/110)	70% (77/110)	100%

Tabelle 6: Korrelation der Datenbanken untereinander bezgl. der Anzahl potentieller Interaktionen

Die Matrix in Tabelle 6 zeigt die prozentuale Übereinstimmung zwischen den Datenbanken. Der Wert einer Zelle gibt an, wie viele der potentiellen Interaktionen, die von der in der Zeile stehenden Datenbank detektiert wurden, auch von der in der Spalte stehenden Datenbank detektiert wurden. Beispielsweise wurden 60% der von Lexi-Interact® detektierten potentiellen Interaktionen auch von Drug Interaction Facts® detektiert.

3.1.12 Gesamtbewertung allgemeiner Kriterien

Tabelle 7 zeigt den Vergleich der Datenbanken im Bezug auf die allgemeinen Kriterien. Die Punktbewertung der allgemeinen Kriterien ergibt für die Drug-Reax® Datenbank 16 von insgesamt 22 Punkten. Ein Zusatzpunkt wurde für die gleichzeitige Angabe von Interaktionen mit Lebensmitteln, Tabak, Alkohol, Schwangerschaft/Stillzeit vergeben, so dass sich bei einem Gesamtpunktwert von 17/22 Punkten ein Prozentrang von 77,3% ergibt.

Das Interaktionsmodul Drug Interaction Facts® erreicht 16 von 22 Punkten bei der Bewertung der allgemeinen Kriterien. Hinzu kommen 2 Zusatzpunkte, für die Möglichkeit, eigene Patientenprofile für die Interaktionsrecherche anlegen zu können. Insgesamt ergibt sich ein Punktwert von 18 von 22 Punkten, welcher einem Prozentwert von 81,8% entspricht.

Ergebnisse

	ifap indexKLINIK	Drug-Reax	Lexi-Interact	Drug Interaction Facts
Aktualisierung	alle 3 Monate (1 Pkt.)	alle 3 Monate (1 Pkt.)	sofortig (2 Pkt.)	monatlich (1 Pkt.)
Sprache	deutsch (1 Pkt.)	englisch (1 Pkt.)	englisch (1 Pkt.)	englisch (1 Pkt.)
max. Med. -eingabe	1 (0 Pkt.)	128 (2 Pkt.)	>120 (2 Pkt.)	>116 (2 Pkt.)
Speicherfunktion	Nein (0 Pkt.)	Nein (0 Pkt.)	Nein (0 Pkt.)	Nein (0 Pkt.)
Druckversion	Ja (1 Pkt.)	Ja (1 Pkt.)	Nein (0 Pkt.)	Ja (1 Pkt.)
PDA- Kompatibilität	Ja (1 Pkt.)	Ja (1 Pkt.)	Ja (1 Pkt.)	Ja (1 Pkt.)
Online-Version	Nein (0 Pkt.)	Ja (1 Pkt.)	Ja (1 Pkt.)	Ja (1 Pkt.)
Kosten im Jahr (Einzelplatzlizenzen)	520€ (1 Pkt.)	734€ (1 Pkt.)	1043€ (0 Pkt.)	1200\$ (1 Pkt.)
Kosten PDA Lizenz	- (0 Pkt.)	Im Abo (1 Pkt.)	75€ (1 Pkt.)	- (0 Pkt.)
Testversion	30 Tage nur für Apotheken / Krankenhäuser (1 Pkt.)	4 Wochen (2 Pkt.)	45 Tage (2 Pkt.)	30 Tage (2 Pkt.)
Anzahl Wirkstoffe bzw. Monografien	6700 Monograf. (- Pkt.)	2300 Wirkstoffe (- Pkt.)	1800 Wirkstoffe (- Pkt.)	1800 Monograf. (- Pkt.)
Handelsnamen/Generika Suche	Ja (1 Pkt.)	Ja (1 Pkt.)	Ja (1 Pkt.)	Ja (1 Pkt.)
Schweregradeinteilung	Ja (- Pkt.)	Ja (- Pkt.)	Ja (- Pkt.)	Ja (- Pkt.)
Signifikanz	Nein (0 Pkt.)	Nein (0 Pkt.)	Ja (1 Pkt.)	Ja (1 Pkt.)
Qualität der Dokumentation	Nein (0 Pkt.)	Ja (1 Pkt.)	Ja (1 Pkt.)	Ja (1 Pkt.)
Zusammenfassung	Ja (1 Pkt.)	Ja (1 Pkt.)	Ja (1 Pkt.)	Ja (1 Pkt.)
Management der Interaktion	Ja (1 Pkt.)	Ja (1 Pkt.)	Ja (1 Pkt.)	Ja (1 Pkt.)
Zeitl. Auftreten der Interaktion	Nein (0 Pkt.)	Ja (1 Pkt.)	Nein/Ja (0 Pkt.)	Ja (1 Pkt.)
Zusatzpunkte	Nein (0 Pkt.)	Ja (1 Pkt.)	Nein (0 Pkt.)	Ja (2 Pkt.)
Gesamtpunkte	9 Pkt.	17 Pkt.	15 Pkt.	18 Pkt.

Tabelle 7: Vergleich allgemeiner Kriterien der Datenbanken

Mit 15 von 22 Punkten erreicht die Lexi-Interact® Interaktionsdatenbank einen Prozentwert von 68,2% bei dem Vergleich allgemeiner Kriterien.

Die ifap index®KLINIK Interaktionsrecherche erlangt bei der Bewertung allgemeiner Kriterien einen Punktwert von 9/22, welcher einem Prozentwert von 40,9% entspricht.

3.2 Die Anwendungsphase

3.2.1 Stammdaten

Die Patienten, deren Daten in die Untersuchung eingegangen sind, waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung durchschnittlich 12,4 und im Median 13,5 Jahre alt (1,7-29,8 Jahre). 40% der Patienten waren weiblich, 60% männlich. Zu den häufigsten Hauptdiagnosen gehörten das Osteosarkom (22%), die akute lymphatische Leukämie (12%) und das Medulloblastom (8%). Die Verteilung der Diagnosen entspricht nicht dem typischen Spektrum der pädiatrischen Onkologie. Da die Universitätsklinik in Münster als Zentrum für die Therapie von Knochentumoren gilt, ist die Häufigkeit von Knochentumoren möglicherweise überrepräsentiert.

	Anzahl (Patienten)	Durchschnitt (Med./Patient)	Median (Med./Patient)	Min. (Med./ Patient)	Max. (Med./Patient)
Männlich	30	9	8	4	18
Weiblich	20	10	9	5	20
Insgesamt	50	9	8	4	20
< 2 Jahre	3	11	10	7	15
Max. an einem Tag eingenommene Medikamente	-	6	-	3	13

Tabelle 8: Geschlechtsverteilung und Anzahl der Medikamente der Patienten

Tabelle 8 stellt die Alters- und Geschlechtsverteilung sowie die Anzahl der verabreichten Medikamente dar. Die stationäre Aufenthaltsdauer betrug durchschnittlich 5 Tage (1-14 Tage). Insgesamt wurden 246 Patiententage untersucht. Bei rezidivierenden Aufenthalten wurde die Anzahl der Einzelaufenthalte addiert.

Es wurden insgesamt 102 unterschiedliche Wirkstoffe verabreicht (s. Anhang). Insgesamt wurden den Patienten während des gesamten stationären Aufenthaltes im Durchschnitt 9 unterschiedliche Wirkstoffe verabreicht. Dabei lag die Spannweite zwischen min. 4 bis max. 20 unterschiedlichen Wirkstoffen (Abbildung 8).

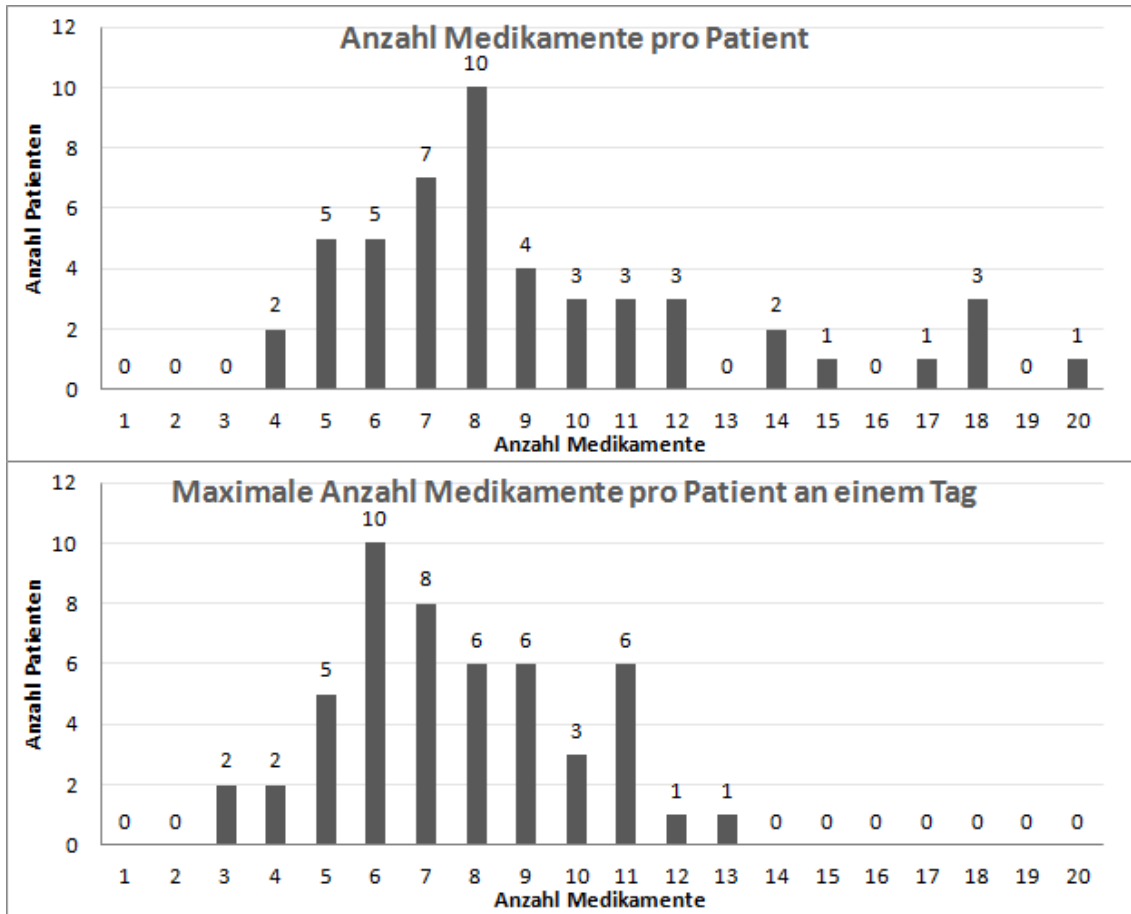


Abbildung 8: Anzahl unterschiedlicher Medikamente die den Patienten verabreicht wurden

Abbildung 8 veranschaulicht die Anzahl unterschiedlicher Medikamente, die den Patienten während ihres stationären Aufenthaltes verabreicht wurden. 62% der Patienten nahmen 5 bis 9 unterschiedliche Medikamente ein. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass nur Patienten mit mindestens zwei unterschiedlichen an einem Tag eingenommenen Wirkstoffen in der Untersuchung berücksichtigt worden sind. Dabei sind nur die Daten eines Patienten, dem ausschließlich Temozolomid verabreicht worden ist, nicht in die Untersuchung mit eingegangen. Die maximale Anzahl an einem Tag eingenommener Medikamente variiert zwischen 3 und 13 (s. Abbildung 8)

3.2.2 Verteilung der generierten Interaktionswarnungen nach Schweregrad

Bei der täglichen Eingabe der verordneten Medikation der Patienten in die vier Datenbanken Drug Interaction Facts[®], Drug-Reax[®], Lexi-Interact[®], und ifap

index[®]KLINIK wurden bei 8 von 50 Patienten von keiner der Datenbanken Interaktionswarnungen generiert. Dies entspricht 16% des Gesamtkollektivs.

Insgesamt wurden für alle Patienten 367 Interaktionswarnungen generiert. Daraus ergeben sich durchschnittlich 7 potentielle Interaktionen pro Patient über alle Datenbanken. Wird unabhängig von der Häufigkeit Interaktionswarnung bei unterschiedlichen Patienten jede potentielle Interaktion einer Datenbank nur einmal berücksichtigt, also Mehrfachnennungen innerhalb der jeweiligen Datenbank nicht hinzugerechnet, resultieren 196 Interaktionswarnungen (s. Anhang). Unter Berücksichtigung der Gruppeneinteilung identischer Interaktionen unterschiedlicher Datenbanken (vgl. Abschnitt 2.1) resultiert eine durchschnittliche Interaktionsanzahl von 5 unterschiedlichen Interaktionswarnungen pro Patient. Wobei die Interaktionsanzahl zwischen minimal null und maximal 18 Interaktionswarnungen pro Patient variiert.

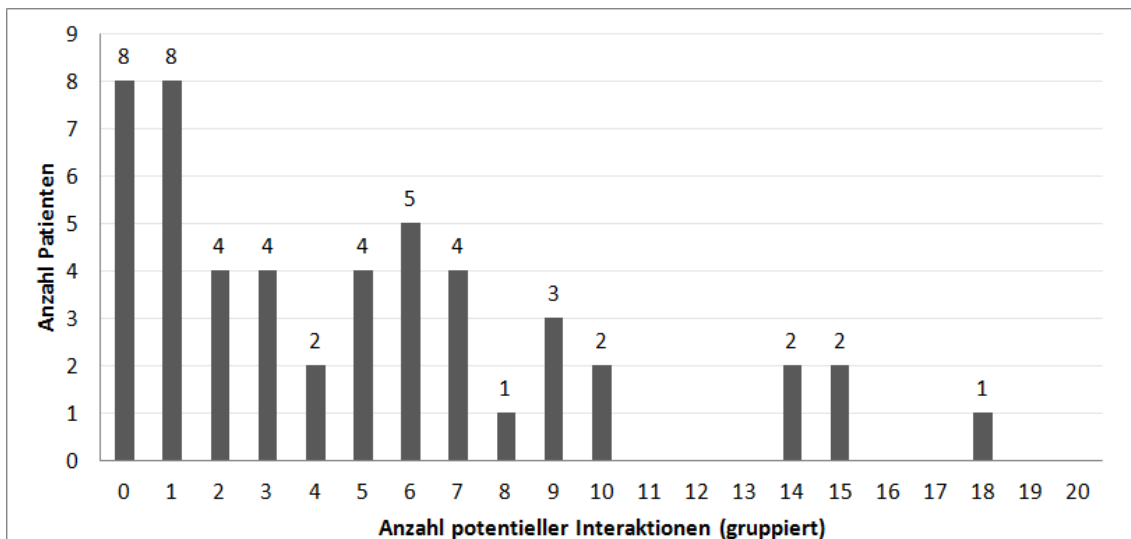


Abbildung 9: Anzahl Interaktionswarnungen pro Patient

In der Anwendungsphase sind 57 Interaktionswarnungen (nach Interaktionsgruppen) generiert worden, die beim Datenbankvergleich ebenfalls präsentiert worden sind. Somit sind mit 24,4% (57/234) fast ein Viertel der Medikamentenkombinationen, die im Datenbankvergleich anhand der Apothekenliste zu Interaktionswarnungen geführt haben, auch in der klinischen Praxis verordnet worden.

Die Gesamtzahl Interaktionswarnungen unterscheidet sich bei den Datenbanken beträchtlich.

Drug Interaction Facts[®] detektiert insgesamt 84 (ohne Mehrfachnennungen 49) Interaktionswarnungen für alle Patienten. Von diesen werden 11,9% (10/84) als „major“, 82,1% (69/84) als „moderate“ und 6,0% (5/84) als „minor“ bezeichnet. Mit Drug Interaction Facts[®] werden bei 58% (29/50) der Patienten Interaktionswarnungen generiert. Pro Patient werden durchschnittlich 2 (84/50) potentielle Interaktionen detektiert (s. Abbildung 10).

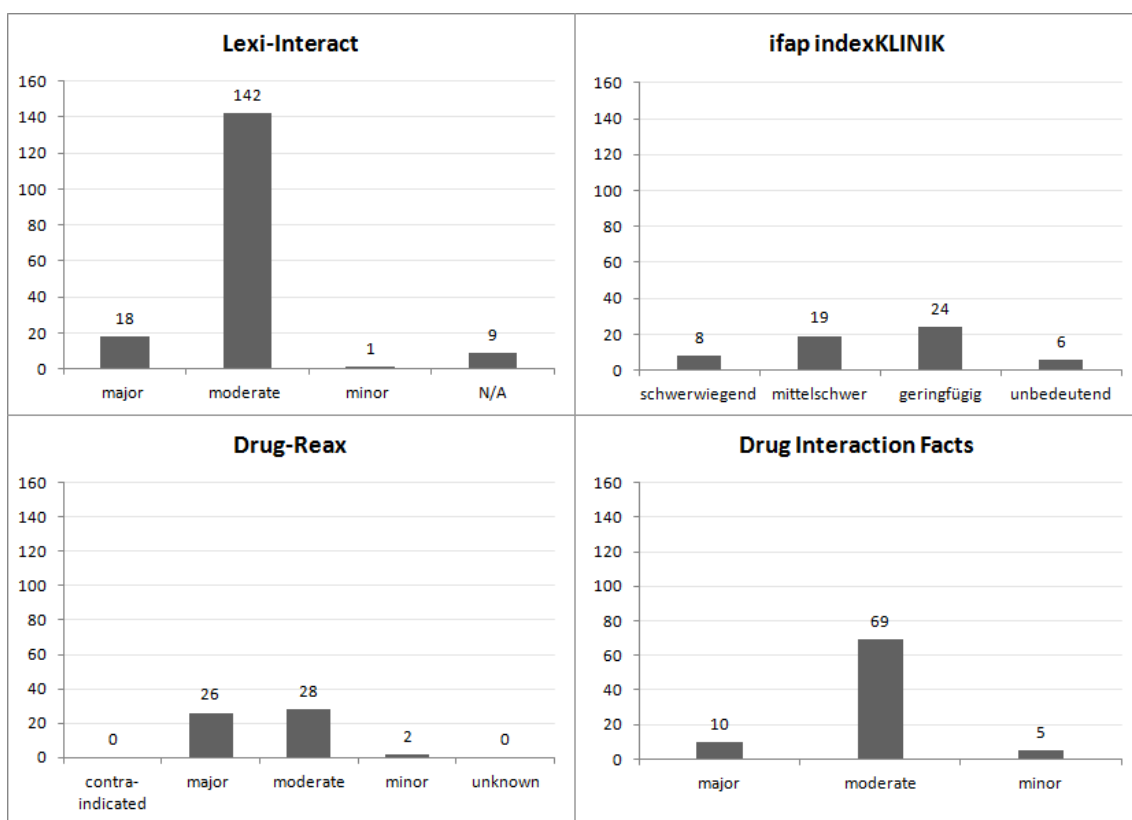


Abbildung 10: Verteilung der Interaktionswarnungen nach Schweregrad in der Anwendungsphase

Von den 56 (ohne Mehrfachnennungen 35) durch die Drug-Reax[®] Datenbank identifizierten Interaktionswarnungen werden 46,4% (26/56) als „major“, 50% (28/56) als „moderate“ und 3,6% (2/56) als „minor“ eingestuft. Es wurde keine der potentiellen Interaktionen von der Drug-Reax[®] Datenbank als „contraindicated“ bezeichnet. Bei Drug-Reax[®] werden bei 48% (24/50) der Patienten potentielle Interaktionen detektiert. Pro Patient werden durchschnittlich 1(56/50) Interaktionswarnung generiert.

Die ifap index[®]KLINIK Datenbank präsentiert bei Eingabe der Medikamentenkombinationen 57 (ohne Mehrfachnennungen 28) Interaktionen. 10,5% (6/57) werden als „unbedeutend“, 42,1% (24/57) als „geringfügig“, 33,3% (19/57) als „mittelschwer“, 14,0% (8/57) als „schwerwiegend“ eingestuft. Bei der ifap index[®]KLINIK Datenbank wurden bei 46% (23/50) der Patienten potentielle Interaktionen detektiert. Pro Patient werden im Durchschnitt 1 (57/50) Interaktionen detektiert.

Mit insgesamt 170 (ohne Mehrfachnennungen 84) Interaktionen generiert die Lexi-Interact[®] mit Abstand die meisten Interaktionswarnungen. Von diesen werden 5,3% (9/170) als „N/A“, 0,6% (1/170) als „minor“, 83,5% (142/170) als „moderate“ und 10,6% (18/170) als „major“ bezeichnet. Insgesamt werden bei 80% (40/50) der Patienten potentielle Interaktionen mit der Datenbank gefunden. Es werden durchschnittlich 3 (170/50) potentielle Interaktionen pro Patient angegeben.

3.2.3 Signifikanz/Risk-Rating

Abbildung 11 veranschaulicht die Schweregradbeurteilung im Bezug auf das Signifikanzniveau, beziehungsweise das Risk-Rating der Lexi-Interact[®] und der Drug Interaction Facts[®] Datenbank.

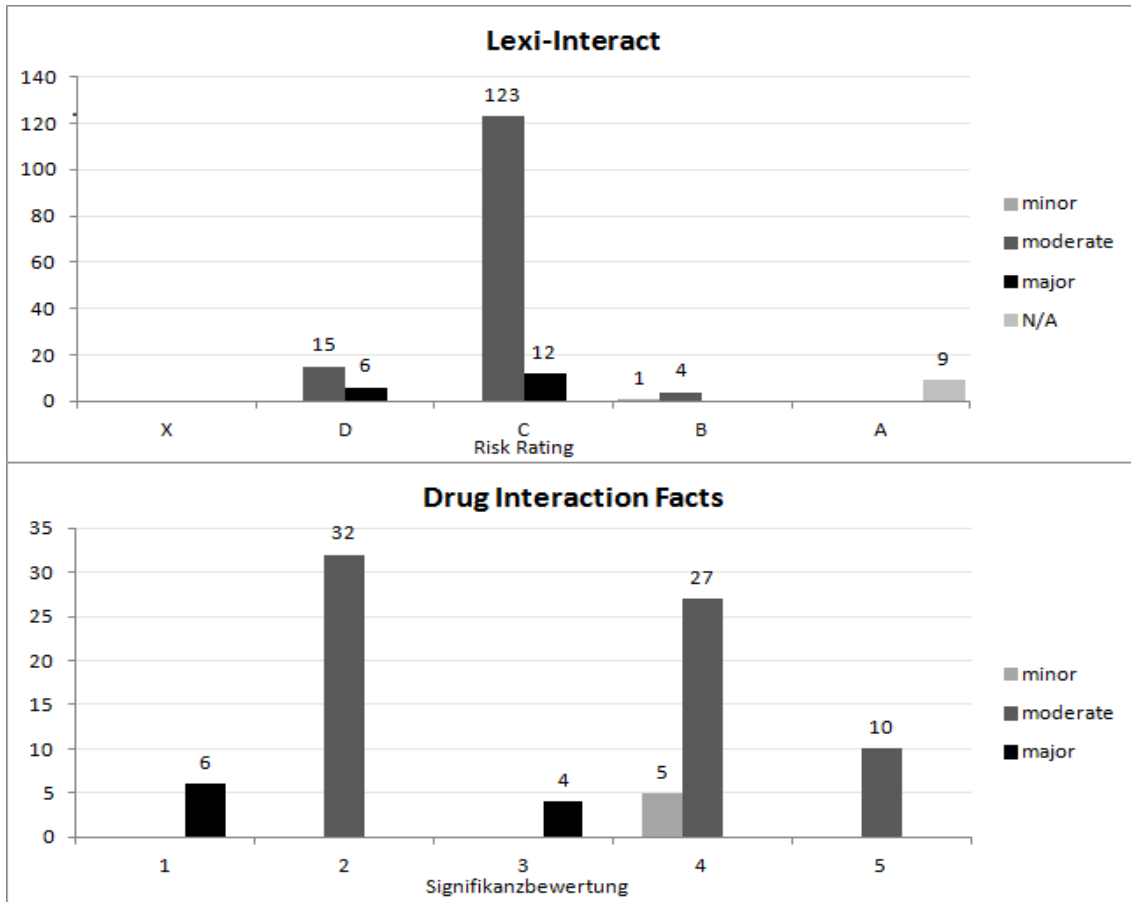


Abbildung 11: Schweregradbewertung im Bezug auf das Signifikanzniveau/Risk-Rating in der Anwendungsphase

Wenn man davon ausgeht, dass die Signifikanzgruppen 1-3 der Drug Interaction Facts[®] Datenbank und die „Risk-Rating“-Gruppen C, D und X der Lexi-Interact[®] Datenbank Interaktionen mit klinischer Relevanz repräsentieren, dann werden bei Drug Interaction Facts[®] Datenbank 50% der gefundenen potentiellen Interaktionen als klinisch relevant eingestuft, bei Lexi-Interact[®] sind es 91,23%.

3.2.4 Übereinstimmung der vier Datenbanken

Nach Gruppierung der Interaktionswarnungen ergeben sich für die Anwendungsphase 120 unterschiedliche Interaktionsgruppen (vgl. Abschnitt 2.2.1).

Interaktionen enthalten in	Gesamt (%)	ifap indexKLINIK	Drug-Reax	Drug Interaction Facts	Lexi Interact
Allen vier Datenbanken	9 (7,5%)	9	9	9	9
Drei Datenbanken	11 (9,2%)	3	-	3	3
		3	3	-	3
		-	5	5	5
		-	-	-	-
Zwei Datenbanken	22 (18,3%)	-	11	-	11
		-	-	6	6
		1	-	1	-
		1	1	-	-
Einer Datenbank	78 (65,0%)	3	-	-	3
		6	6	24	42
Insgesamt	120 (100%)	26	35	48	82

Tabelle 9: Übereinstimmung der Interaktionsgruppen der Datenbanken

Wie Tabelle 9 zu entnehmen, enthalten 9 Interaktionsgruppen (7,5%) Interaktionen aller vier Datenbanken. Von den 11 Interaktionsgruppen, die Interaktionen von drei Datenbanken enthalten, sind in 3 Interaktionsgruppen Interaktionen von ifap index[®]KLINIK, Drug Interaction Facts[®] und Lexi-Interact[®], in 3 Interaktionsgruppen, Interaktionen von ifap index[®]KLINIK, Drug-Reax[®] und Lexi-Interact[®] und in 5 Interaktionsgruppen Interaktionen von Drug-Reax[®], Drug Interaction Facts[®] und Lexi-Interact[®] enthalten. Die Datenbankkombinationen für Interaktionsgruppen, die Interaktionen zweier, bzw. einer Datenbank enthalten, sind ebenfalls Tabelle 9 zu entnehmen.

	Lexi-Interact	Drug Interaction Facts	Drug-Reax	ifap indexKLINIK
Lexi-Interact	100%	28% (23/82)	34% (28/82)	22% (18/82)
Drug Interaction Facts	48% (23/48)	100%	29% (14/48)	27% (13/48)
Drug-Reax	80% (28/35)	40% (14/35)	100%	37% (13/35)
ifap indexKLINIK	69% (18/26)	50% (13/26)	50% (13/26)	100%

Tabelle 10: Korrelation der Datenbanken untereinander bezgl. der Anzahl detektierter Interaktionen

In Tabelle 10 wird die Korrelation der Datenbanken prozentual dargestellt. Der Wert einer Zelle gibt an, wie viele der potentiellen Interaktionen, die von der in der Zeile stehenden Datenbank detektiert wurden, auch von der in der Spalte stehenden Datenbank detektiert worden sind. Beispielsweise wurden 28% der

Ergebnisse

von Lexi-Interact[®] detektierten potentiellen Interaktionen auch von Drug Interaction Facts[®] detektiert.

Tabelle 11 zeigt die neun Interaktionswarnungen, die von allen Datenbanken generiert worden sind.

Interaktionsgruppe	Kriterium	Lexi-Interact	Drug-Reax	Drug Interaction Facts	Ifap indexKLINIK
Aminoglykosid Antibiotika - Schleifendiuretika	Schwergrad	moderate	moderate	major	schwerw.
	Signifikanz	C	-	1	-
	Dokumentation	fair	good	suspected	-
Amphotericin B - Ciclosporin	Schwergrad	moderate	moderate	major	Geringfügig
	Signifikanz	C	-	3	-
	Dokumentation	good	good	possible	-
Aprepitant - Dexamethason	Schwergrad	moderate	moderate	moderate	mittelschw.
	Signifikanz	D	-	2	-
	Dokumentation	good	good	suspected	-
Benzodiazepine - Azolantimykotika	Schwergrad	moderate	moderate	moderate	mittelschw.
	Signifikanz	D	-	2	-
	Dokumentation	good	good	established	-
Ciclosporin - Azolantimykotika	Schwergrad	major	moderate	moderate	mittelschw.
	Signifikanz	D	-	2	-
	Dokumentation	excellent	good	suspected	-
Ciclosporin - Ondansetron	Schwergrad	moderate	moderate	moderate	Geringfügig
	Signifikanz	C	-	4	-
	Dokumentation	fair	fair	possible	-
Ciclosporin - Sulfamethoxazol/ Trimethoprim	Schwergrad	moderate	moderate	major	geringf./ mittels.
	Signifikanz	C	-	1	-
	Dokumentation	good	fair	suspected	-
Methotrexat - Sulfamethoxazol/ Trimethoprim	Schwergrad	major	major	major	schwerw.
	Signifikanz	D	-	1	-
	Dokumentation	fair	excellent	suspected	.
Midazolam - Omeprazol	Schwergrad	moderate	moderate	moderate	Geringfügig
	Signifikanz	C	.	2	-
	Dokumentation	Good	fair	suspected	-

Tabelle 11: Gegenüberstellung der Interaktionen die in allen vier Datenbanken enthalten sind

4 Diskussion

4.1 Vergleich der Datenbanken

Einige vorherige Arbeiten zum Thema Arzneimittelinteraktionsdatenbanken bemängelten die schlechte Übereinstimmung der Datenbanken bezüglich der detektierten Interaktionen (Vitry 2006, Abarca et al. 2004, Fulda et al. 2006). Nur 20,9% der Interaktionswarnungen sind in allen vier Datenbanken präsent. 42,7% sind ausschließlich in einer Datenbank enthalten (s. Tabelle 5). Nur 7,5% der potentiellen Interaktionen sind in der Anwendungsphase von allen Datenbanken benannt worden, 65% der potentiellen Interaktionen nur von einer der Datenbanken (s. Tabelle 9). Fulda et al. haben bei der Evaluation der Übereinstimmung von fünf Arzneimittelinteraktionsdatenbanken eine ähnlich niedrige Übereinstimmung festgestellt. Dabei untersuchte diese Studiengruppe ausschließlich Interaktionen von ACE-Hemmern, Beta-Blockern, Benzodiazepinen, Calciumkanalblockern und NSAIDs. Bei deren Untersuchung seien zwischen 58-68,1% der potentiellen Interaktionen nur in einer der Datenbanken vorhanden gewesen (Fulda et al. 2006).

Abarca et al. untersuchten die Übereinstimmung zwischen den Interaktionsdatenbanken Drug Interaction Facts[®], Evaluations of Drug Interactions, DIAM[®] und Drug-Reax[®] im Bezug auf schwerwiegende Arzneimittelinteraktionen. Von den 406 potentiellen Interaktionen wurden nur 2,2% von allen Datenbanken detektiert. 71,7% tauchten nur in einer der Datenbanken auf (Abarca et al. 2004). Vitry fand bei ähnlichem Studiendesign 7,3% Interaktionen, die in allen Datenbanken vorhanden sind (Vitry 2006).

Es stellt sich die Frage, warum die Datenbanken so viele unterschiedliche Interaktionswarnungen präsentieren, wenn die Medikamente, welche eingegeben werden, identisch sind. Immerhin werden beim Datenbankvergleich von Drug Interaction Facts[®] 41 potentielle Interaktionen gefunden, die von keiner anderen Datenbank detektiert worden sind. Davon wird zwar der Großteil „nur“ als mittelschwer klassifiziert. Dennoch ist es erstaunlich, dass die anderen Datenbanken diese Interaktionen gar nicht erwähnen. Von den 25 Interaktionen, die ausschließlich durch die Drug-Reax[®] Datenbank detektiert

wurden, sind immerhin 52% als schwerwiegend bewertet worden. Somit scheinen dem Nutzer einer der anderen Datenbanken immerhin 13 potentielle Interaktionen mit möglicherweise fatalen Folgen zu entgehen.

Tabelle 6 und Tabelle 10 sollen die Korrelation der Datenbanken untereinander bezüglich der Anzahl detektierter Interaktionen darstellen. Beim Datenbankvergleich (s. Tabelle 6) liegt die prozentuale Übereinstimmung zwischen 50% (Drug Interaction Facts[®]/Lexi-Interact[®]) und 74% (ifap index[®]KLINIK/Drug Interaction Facts[®]). Der entsprechenden Tabelle für die Anwendungsphase lässt sich entnehmen, dass hier die prozentuale Übereinstimmung mit 22% (Lexi-Interact[®]/ifap index[®]KLINIK) bis zu maximal 80% (Drug-Reax[®]/Lexi-Interact[®]), was die Anzahl der detektierten potentiellen Interaktionen betrifft, geringer ist. Insgesamt wurden sehr unterschiedliche potentielle Interaktionen detektiert. Dies wird auch an der hohen Anzahl der Interaktionswarnungen, die nur von einer der Datenbanken generiert worden sind, deutlich.

Die Interaktionsdatenbank Drug Interaction Facts[®] hat insgesamt die meisten Interaktionswarnungen generiert. Somit ist nicht verwunderlich, dass Drug Interaction Facts[®] mit 60-74% im Vergleich mit den anderen Datenbanken den größten Anteil, der von den anderen Datenbanken gemeldeten potentiellen Interaktionen, auch erkannt hat. Von den anderen Interaktionsdatenbanken wurden jedoch nur zwischen 50-56% der potentiellen Interaktionen, die von Drug Interaction Facts[®] gemeldet worden sind, ebenfalls erkannt.

Bei der korrespondierenden Tabelle, welche die Korrelation in der Anwendungsphase darstellt, wird deutlich, dass Lexi-Interact[®] Datenbank, welche insgesamt die meisten Interaktionswarnungen generiert, nur wenige potentielle Interaktionen der anderen Datenbanken nicht präsentiert hat. Dabei war die Übereinstimmung mit Drug-Reax[®] am höchsten. Nur 20% der Interaktionen der Drug-Reax[®] Datenbank wurden nicht von Lexi-Interact[®] detektiert.

Das Interesse des Nutzers einer Interaktionsdatenbank ist sicherlich nicht, möglichst viele Interaktionswarnungen präsentiert zu bekommen. Wenn ein

Großteil der Interaktionen der Lexi-Interact[®] Datenbank nicht klinisch relevant sind, somit also die Spezifität der Datenbank gering ist, ist dies als negativ zu bewerten (vgl. Abschnitt 4.3.2).

4.1.1 Schweregradeinteilung

Nicht nur bezüglich der Anzahl der potentiellen Interaktionen bestehen große Differenzen zwischen den untersuchten Datenbanken, sondern auch bezüglich der Schweregradeinteilung. Es werden nur 4,3% (10/234 Interaktionsgruppen) der potentiellen Interaktionen, die in allen vier Datenbanken enthalten sind, von allen Datenbanken bezüglich des Schweregrades gleich bewertet. Es kommt nicht selten vor, dass Interaktionen von der Drug-Reax[®] oder der Lexi-Interact[®] Datenbank als „major“ und von der ifap index[®]KLINIK Datenbank als „geringfügig“ eingestuft werden. Beispielsweise wird die potentielle Interaktion zwischen den beiden Wirkstoffen Amphotericin B und Ciclosporin von ifap index[®]KLINIK als „geringfügig“ bewertet. Im Gegensatz dazu bewertet die Drug Interaction Facts[®] diese als „schwerwiegend“, Drug-Reax[®] und Lexi-Interact[®] als „mittelschwer“. Ein Nutzer der ifap index[®]KLINIK Datenbank könnte davon ausgehen, dass diese „geringfügige“ Interaktion keiner Beachtung seinerseits bedarf. Da jedoch bei Lexi-Interact[®] und Drug-Reax[®] das „Risk-Rating“ (Gruppe C) bzw. die Signifikanz (Gruppe 3) relativ hoch bewertet werden, ist es wahrscheinlich, dass eine potentiell klinisch relevante Interaktion mit schwerwiegenden Folgen vorliegt, dessen sich der Nutzer in jedem Fall bewusst sein sollte.

Insgesamt fällt auf, dass die ifap index[®]KLINIK Datenbank im Vergleich zu den anderen Datenbanken sehr viele Interaktionen als „geringfügig“ bewertet. Während bei den anderen Interaktionsdatenbanken weniger als 5% aller detektierten Interaktionswarnungen als geringfügig eingeschätzt wurden, sind es bei der ifap index[®]KLINIK Datenbank 40,8%. Im Gegensatz dazu entsteht der Eindruck, dass die Autoren der Lexi-Interact[®] und der Drug-Reax[®] Datenbanken eher dazu neigen, Interaktionen schwerwiegender zu bewerten. Mit 32,8% (Lexi-Interact[®]) und 39,9% (Drug-Reax[®]) wird ein großer Anteil der Interaktionswarnungen als „major“ bezeichnet.

Sechs potentielle Interaktionen (2,6%) werden von allen Datenbanken übereinstimmend als schwerwiegend bezeichnet (s. Tabelle 12)

Die Interaktionen die übereinstimmend von allen Datenbanken als schwerwiegend bezeichnet werden, besitzen am wahrscheinlichsten klinische Relevanz. Jedoch muss bedacht werden, dass die Wirkstoffe möglicherweise in der Realität in dieser Kombination nicht verabreicht werden.

Interaktionsgruppe	Kriterium	Lexi-Interact	Drug-Reax	Drug Interaction Facts	Ifap indexKLINIK
Methotrexat -NSAIDs	Signifikanz	D	-	1	-
	Dokumentation	good	good	suspected	-
Methotrexat - Cotrimoxazol	Signifikanz	D	-	1	-
	Dokumentation	excellent	fair	suspected	-
Busulfan - Metronidazol	Signifikanz	D	-	1	-
	Dokumentation	good	good	established	-
Sirolimus - Tacrolimus	Signifikanz	X	-	1	-
	Dokumentation	good	fair	suspected	-
Allopurinol - Mercaptopurin	Signifikanz	D	-	1	-
	Dokumentation	good	fair	established	-
Clonidin -Betablocker	Signifikanz	D	-	2	-
	Dokumentation	good	fair	suspected	-

Tabelle 12: Interaktionen, die im Datenbankvergleich von allen Datenbanken als „schwerwiegend“ bezeichnet werden.

Die Feststellung, dass bei Arzneimittelinteraktionen nur eine geringe Übereinstimmung bezüglich des Schweregrades besteht, haben bereits einige Arbeitsgruppen getroffen (Vitry 2006, Fulda et al. 2006, Chao et al. 2005, Vonbach et al. 2008, Lam et al. 2003, Wong et al. 2008). Vitry hat die Interaktionsinformationen für schwerwiegende Interaktionen nach Eingabe von 50 Wirkstoffen, von vier Arzneimittelkompendien (“British National Formulary[®]”, “Vidal[®]“, Drug Interaction Facts[®], Micromedex[®] (Drug-Reax[®])) verglichen. Zwischen 14% und 44% der schwerwiegenden Interaktionen seien nur in einem Kompendium aufgelistet. 7,3 % der schwerwiegenden Interaktionen, würden von allen Datenbanken als schwerwiegend bezeichnet. (Vitry 2006)

Wong et al. haben Informationen der Datenbanken Drug Interaction Facts[®] und Micromedex[®] über Interaktionen von ausgewählten oralen Chemotherapeutika mit Nichtchemotherapeutika miteinander gegenübergestellt. Neben

Unstimmigkeiten, was die Anzahl der gefundenen Interaktionen angeht, beschreiben sie eine Diskrepanz zwischen den Datenbanken bei 25,7% der gefundenen potentiellen Interaktionen, was den Schweregrad und die Signifikanz der Interaktionen betrifft.

Eine Ursache für die geringe Übereinstimmung könnte in der unterschiedlichen Skalierung des Schweregrades liegen. Während Drug Interaction Facts[®] eine dreistufige Einteilung des Schweregrades vornimmt, sind es bei den übrigen Datenbanken vier. Dabei muss in Frage gestellt werden, ob die Kategorien „unbedeutend“ und „N/A“ (Lexi-Interact[®], vgl. Abschnitt 3.1.3) hilfreich und notwendig sind. Sofern sie das Nichtvorhandensein einer Interaktion dokumentieren, sind sie eher von empirischem Interesse. Auch die Definitionen der Schweregrade differieren zwischen den untersuchten Datenbanken. Drug-Reax[®], Drug Interaction Facts[®] und auch Lexi-Interact[®] gruppieren in die Kategorie „major“ potentiell lebensbedrohliche Interaktionen. Drug-Reax[®] empfiehlt jedoch zusätzlich, eine gleichzeitige Verabreichung nur nach Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen. Bei Lexi-Interact[®] werden laut Definition auch potentielle Interaktionen, die zur Hospitalisierung des Patienten führen können, als schwerwiegend bezeichnet, während Drug Interaction Facts[®] Interaktionen mit der Notwendigkeit einer stationären Aufnahme in die Kategorie „moderate“ einstuft. Zudem führt therapeutisches Versagen als Folge einer Interaktion bei Lexi-Interact[®] auch zu einer Eingruppierung in die Kategorie „major“. Bei der ifap index[®]KLINIK Datenbank wird keine Definition für die Schweregrade angegeben. Dies wäre für den Nutzer jedoch, vor allem vor dem Hintergrund, dass die Datenbank auch keine Einschätzung der klinischen Relevanz oder der Signifikanz vornimmt, äußerst wichtig.

Auf Grund der unterschiedlichen Skalierung und Definitionen ist es nicht ungewöhnlich, dass auch die Verteilung der Interaktionen nach Schweregrad unterschiedlich ausfällt. Doch kann hierdurch nicht das Ausmaß der Differenzen zwischen den Datenbanken erklärt werden. Eine weitere Ursache könnte sein, dass beispielsweise im Falle der Lexi-Interact[®] Datenbank häufig Interaktionen nicht des einzelnen Wirkstoffes, sondern der Substanzgruppe beschrieben werden. Da es auch Unterschiede in der Pharmakokinetik der Wirkstoffe einer

Substanzklasse (wie z.B. den Statinen) geben kann, sind auch hier unterschiedlich schwerwiegende Interaktionen möglich. Daher ist es erforderlich, soweit derartige Unterschiede innerhalb einer Wirkstoffgruppe bestehen, die dazugehörigen Substanzen einzeln zu betrachten. Die Drug-Reax[®] Datenbank fügt sehr selten Wirkstoffe zu Gruppen zusammen, so dass hier eine genauere Betrachtung des Wirkstoffes und seines Interaktionspotentials erfolgt.

Es stellt sich die Frage, ob die Einschätzung des Schweregrades einer potentiellen Interaktion so subjektiv ist, dass sich dadurch die Differenzen zwischen den Datenbanken erklären lassen. Der Schweregrad einer Interaktion kann sich klinisch, je nach Patient, ganz unterschiedlich präsentieren. So kann die durch die Interaktion der Medikamente Amphotericin und Prednisolon bedingte Hypokaliämie sich ausschließlich durch die Änderung des Kaliumwertes äußern oder auch zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen führen (vgl. Abschnitt 4.2.4). Somit ist das Spektrum der möglichen Reaktionen auf eine Arzneimittelinteraktion möglicherweise sehr groß. Horn et al. postulieren, dass in Studien mit gesunden Probanden bezüglich des Effektes einer Arzneimittelinteraktion eine fünf bis siebenfache Differenz bestehen könne (Horn et al. 2004). Auch dies könnte ursächlich für die unterschiedliche Bewertung der Interaktionen sein.

Es ist wahrscheinlich, dass in der Praxis, wenn überhaupt, nur eine Datenbank zur Interaktionsrecherche genutzt wird. Es fällt jedoch schwer, sich auf die Einschätzung der Datenbanken zu verlassen, wenn man sich der großen Unterschiede bewusst ist. Ein unerfahrener Nutzer, der zwei Datenbanken zur Interaktionsrecherche nutzt, ist wahrscheinlich zusätzlich verunsichert, wenn er zwei völlig unterschiedliche Bewertungen erhält. Im Zweifel wird er, aus Angst vor den möglichen Folgen, am ehesten der Datenbank Glauben schenken, welche die Interaktion am schwerwiegendsten bewertet. Möglicherweise besteht aus diesem Grund auch von den Autoren der Drug-Reax[®] und Lexi-Interact[®] Datenbank die Tendenz, Interaktionen als schwerwiegender einzuschätzen. Wenn Daten, die schwerwiegende Folgen ausschließen können, bisher fehlen, fühlen sich die Autoren vermutlich in der Verantwortung,

zunächst einmal von den gefährlichsten Folgen auszugehen. Die Differenzen in der Schweregradeinteilung sind besonders bei den Interaktionen, die bisher schlecht untersucht sind, ausgeprägt. Bei Interaktionen, die durch verlässliche Daten dokumentiert sind, ist die Übereinstimmung meist größer. Dies ist erwartungsgemäß, da bei gut dokumentierten Interaktionen die Einschätzung des Schweregrades am objektivsten ist. Nur durch weitere Forschung auf dem Gebiet der Interaktionen können objektive und verlässliche Informationen von den Datenbanken präsentiert werden.

Wenn die wissenschaftliche Grundlage geschaffen ist, können auch die Arzneimitteldatenbanken diese Informationen nutzen, um den Schweregrad und die Signifikanz der potentiellen Interaktionen einzuschätzen. Es ist unbedingt notwendig, die Eingruppierung in die unterschiedlichen Kategorien des Schweregrades zu standardisieren und eindeutige Einschlusskriterien festzulegen, damit die Ergebnisse der Interaktionsdatenbanken vergleichbar werden. Eine Leitlinie zur Bewertung von Arzneimittelinteraktionen und deren Relevanz wäre hierzu sinnvoll. Um eine möglichst objektive Einschätzung des Schweregrades und der Signifikanz zu gewährleisten, muss die Evidenz in diesen Bereichen durch verstärkte Forschung gesichert sein.

4.1.2 Signifikanz und Risikoeinschätzung

Hansten et al. sind der Auffassung, dass nicht allein der Schweregrad einer Interaktion und deren Evidenz ausreichen, um die klinische Signifikanz zu determinieren. Sie schlagen vor, Kriterien, wie die Vorhersehbarkeit aus biologischen Daten, die Wahrscheinlichkeit, dass die Medikamente tatsächlich in Kombination verabreicht werden und die Dokumentation von Warnungen in der Herstellerinformation, mit einzubeziehen (Hansten et al. 2001).

Noch von größerer Bedeutung als der Schweregrad einer Interaktion ist die „Signifikanz“. Interaktionen, die als mittelschwer bewertet werden, können dennoch in der Signifikanz sehr hoch bewertet werden, wenn zum Beispiel die Folgen nicht tödlich, jedoch wirtschaftlich von großem Interesse sind oder die Interaktion sehr häufig beobachtet wird.

Von den untersuchten Datenbanken gibt nur die Drug Interaction Facts[®] Datenbank die Signifikanz explizit mit an (vgl. Abschnitt 3.1.2). Jedoch wird von der Lexi-Interact[®] Datenbank eine Unterscheidung in verschiedene Risikogruppen vorgenommen (vgl. Abschnitt 3.1.3). Dies ist inhaltlich mit der Beurteilung der Signifikanz vergleichbar.

Es ist innerhalb der Lexi-Interact[®] Datenbank möglich, sich nur Interaktionen anzeigen zu lassen, die eine vom Nutzer per drop-down-Menü gewählte Risikoeinschätzung („Risk-Rating“) aufweisen. Diese Funktion muss jedoch bei jeder Interaktionssuche neu angewählt werden. Bei der Risikoeinschätzung wird eine Interaktion der Kategorie B zugeteilt, wenn zwar theoretisch Interaktionen zu erwarten sind, praktisch jedoch nicht von einer klinisch relevanten Interaktion auszugehen ist. Würde der Nutzer der Interaktionsdatenbank somit nur auf Interaktionen der Kategorien C-X hingewiesen, so würden im Falle dieser Untersuchung 12 Interaktionen (8,76%) aus den Gruppen A und B nicht angezeigt, da bei diesen nicht von klinischer Relevanz auszugehen ist. Dies bedeutet, dass die Lexi-Interact[®] Datenbank zu 92,3% auf Interaktionen hinweist, die laut Datenbankdefinition als klinisch relevant bezeichnet werden.

In die Signifikanzbewertung von Drug Interaction Facts[®] geht neben der Schweregradeinteilung auch die Bewertung der Dokumentation mit ein. Die Einschlusskriterien der Drug Interaction Facts[®] Datenbank sind für das Signifikanzlevel zwar eindeutig, aber nicht korrekt auf die Daten angewandt. Alle Interaktionen, die bei der Bewertung der Signifikanz in die Gruppe eins eingeteilt wurden, sind als „major“ bewertet worden. In der Gruppe zwei sollten eigentlich nur „mittelschwere“ Interaktionen aufgeführt werden. Hier finden sich jedoch sowohl zwei Interaktionen, die als „major“, als auch eine Interaktion, die als „minor“ bewertet worden ist. Auch in Gruppe drei und fünf, in der laut Einschlusskriterium nur „geringfügige“ Interaktionen auftreten sollen, sind neun Interaktionen enthalten, von denen sechs als „major“ und drei als „moderate“ bewertet wurden. Geringfügige Interaktionen sind nicht der Gruppe vier zugehörig, und in Gruppe fünf, in der nur „geringfügige“ Interaktionen auftauchen sollten, wird die Mehrzahl der Interaktionen als „moderate“ bewertet. Betrachtet man das Signifikanzlevel 3 dieser Datenbank als Grenze für klinisch

relevante Interaktionen, so werden von Drug Interaction Facts[®] mit 54% in mehr als der Hälfte der Interaktionswarnungen, Interaktionen mit vermutlich geringer klinischer Relevanz präsentiert.

Bei ifap index[®]KLINIK und Drug-Reax[®] ist das Fehlen einer Risikoeinschätzung beziehungsweise einer Beurteilung der Signifikanz der präsentierten Interaktionswarnungen als kritisch zu bewerten.

4.1.3 Dokumentationsqualität

Die Dokumentationsqualität der als „moderate“ bezeichneten Interaktionen wird von der Lexi-Interact[®] Datenbank in 48,2% und der als „major“ bezeichneten Interaktionen in 57,8% als „fair“ bewertet (s. Tabelle 3). Bei dem Interaktionsmodul Drug Interaction Facts[®] wird die Qualität der Dokumentation der als „moderate“ bewerteten Interaktionen in 55,2% als „possible“ bezeichnet. Somit sind laut Herstellerinformationen Daten, die diese Interaktionen belegen, sehr selten. Bei der Drug-Reax[®] Datenbank wird die Dokumentationsqualität bei 40,2% der als „moderate“ und bei 44,8% der als „major“ bezeichneten Interaktionen als „fair“ bewertet.

Insgesamt können der Dokumentationsbewertung der Datenbanken zur Folge etwa die Hälfte der Interaktionen schlecht durch verlässliche Referenzen belegt werden. Ein großer Anteil (Lexi-Interact[®] 50,4%, Drug-Reax[®] 43,3%, Drug Interaction Facts[®] 57,5%) wird in die Kategorien „fair“ und „poor“ bzw. „possible“ und „unlikely“ eingruppiert (vgl. Abschnitt 3.1.6).

Wenn nur theoretische Erkenntnisse oder in vitro Untersuchungen für eine mögliche Interaktion sprechen, kann nicht ohne Weiteres von einer klinischen Relevanz ausgegangen werden. Aufgrund der fehlenden klinischen Studien ist es oft nicht möglich, Interaktionen durch zuverlässige Daten zu belegen. Interaktionen, die in Spontanmeldesystemen verzeichnet sind und somit häufig auch nur aus Einzelfallberichten stammen, sind meist die zuverlässigste Quelle für Informationen über Interaktionen. Jedoch können diese Informationen nicht ohne Weiteres auf ein Patientenkollektiv übertragen werden. Das Risiko sollte für jeden Patienten individuell eingeschätzt werden (vgl. Abschnitt 4.3.2).

Die ifap index[®]KLINIK Interaktionsdatenbank gibt keine Bewertung der Dokumentationsqualität in ihren Monographien an. Dies ist als negativ zu bewerten, da es für den Nutzer essentiell ist, zu wissen, wie gut die Informationen über die potentiellen Interaktionen belegt sind. Hansten et al. empfehlen, die Qualität der verfügbaren Literatur mit in eine Bewertung der klinischen Signifikanz einzubeziehen (Hansten et al. 2001). Dieses wird bisher nur von den Autoren der Drug Interaction Facts[®] Datenbank durchgeführt.

Bei der Aktualität der Literaturreferenzen fällt auf, dass bei allen Datenbanken das Erscheinungsdatum der Literaturreferenzen zum Zeitpunkt der Datenanalyse im Durchschnitt 15-20 Jahre zurück liegt. Dies hängt sicherlich damit zusammen, dass viele der getesteten Medikamente schon seit Jahren auf dem Markt sind und bisher Studien über die Effektivität und Sicherheit eines Wirkstoffs, welche nach Zulassung durchgeführt worden sind, selten sind. Da neue Erkenntnisse fehlen, können nur Ergebnisse aus älteren Studien als Beleg angeführt werden. Die EU Direktive aus dem Jahre 2004 verlangt jedoch intensive Forschung und eine regelmäßige Aktualisierung der Unbedenklichkeitsberichte sowie Studien, welche die Nutzen Risiko Relation eines Medikamentes erschließen lassen, vom Zulassungsinhaber (Das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union, Verordnung (EG)Nr. 726/2004).

4.1.4 Allgemeine Kriterien

Jede Interaktionsdatenbank sollte gewisse Anforderungen erfüllen, um als sinnvolles Instrument bei der Interaktionsrecherche dienen zu können. Neben der Auflistung der Interaktionspartner, des zu vermutenden Effektes, des Schweregrades und der Signifikanz gehören auch Informationen bezüglich des Managements und möglicher Alternativen dazu. Der Beleg der Daten durch Literaturreferenzen und auch Informationen zum zeitlichen Auftreten dürfen nicht fehlen (Yu et al. 2011).

4.1.4.1 Update-Frequenz

Laut Hersteller erfolgt bei der Lexi-Interact[®] Datenbanken bei Bedarf eine sofortige Aktualisierung, während bei den anderen Datenbanken die

betreffenden Monographien nur vierteljährlich, (Drug-Reax[®], ifap index[®]KLINIK) beziehungsweise monatlich (Drug Interaction Facts[®]) aktualisiert werden. Eine sofortige Aktualisierung bei schwerwiegenden Interaktionen mit hoher klinischer Relevanz ist unbedingt erforderlich. Bei der Interaktionsmonographie sollte das Datum der letzten Änderung mit angegeben sein, um dem Nutzer transparent zu machen, wie aktuell die präsentierten Informationen sind. Ausschließlich Drug Interaction Facts[®] gibt zum Zeitpunkt der Recherche ein Aktualisierungsdatum bei jeder Monographie mit an.

4.1.4.2 Sprache

Während Drug Interaction Facts[®], Drug-Reax[®] und Lexi-Interact[®] ausschließlich in englischer Sprache verfasst sind, verwendet ifap index[®]KLINIK die deutsche Sprache.

Einige in Deutschland geläufige Medikamente, wie zum Beispiel Macumar, werden in den USA nicht verwandt. Dort wird stattdessen die Alternative Warfarin genutzt. Auch werden gleiche Wirkstoffe teilweise unterschiedlich benannt. So ist in Deutschland das Analgetikum Paracetamol in den USA nur unter dem Namen Acetaminophen bekannt. Dem Nutzer müssen solche Fakten bekannt sein, damit er in einer Interaktionsdatenbank in englischer Sprache die entsprechenden Wirkstoffe findet.

4.1.4.3 Speicherfunktion

In keiner der Datenbanken existiert die Option, die Suchanfrage zu speichern. Dies wäre jedoch sehr hilfreich. Möchte man das Programm zum Beispiel online über den PDA oder das Smartphone nutzen, so kann bei Unterbrechung der Internetverbindung nicht mehr auf die vorherige Suche zugegriffen werden. In der Drug Interaction Facts[®] Datenbank können jedoch Patientenprofile erstellt werden, die dann bei Bedarf gespeichert und erweitert werden können.

4.1.4.4 Gesamtpunktzahl

Die Bewertung nach den allgemeinen Kriterien basiert auf einem selbst definierten Bewertungsmaßstab. Dennoch sind die Unterschiede deutlich. Die Gewichtung der Kriterien kann für jeden Nutzer anders aussehen. Dieser

Gewichtung zur Folge ist die ifap index[®]KLINIK Datenbank für die Interaktionsrecherche nicht zu empfehlen. Besonders die Tatsache, dass nur jeweils für ein Medikament nach potentiellen Interaktionen gesucht werden kann, ist sehr zeitaufwendig und nicht effizient. Auch fehlen eine Beurteilung der Signifikanz und der Dokumentationsqualität. Für die Interaktionsrecherche hat die Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH[®] allerdings seit 2009 den Therapieassistenten i:fox[®] entwickelt der in die ifap index[®]KLINIK Datenbank integriert werden kann. Positiv hervorzuheben ist, dass für das iPhone[®]/iPod[®] eine kostenlose Arzneimitteldatenbank von ifap index[®]KLINIK, „Arznei aktuell“, zum Herunterladen zur Verfügung steht (ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH 2010).

Bei der Interaktionsmonographie der potentiellen Interaktion „Sirolimus-Azolantimykotika“ fällt auf, dass die Datenbanken ifap index[®]KLINIK und Drug Interaction Facts[®] nahezu über den gleichen Monografie Text verfügen. Der Text von ifap index[®]KLINIK entspricht übersetzt dem von Drug Interaction Facts[®], auch die Literaturreferenzen sind identisch.

Insgesamt wird deutlich, dass Drug-Reax[®] fast immer die Interaktionen für jedes Medikament einer Wirkstoffgruppe einzeln betrachtet, während die anderen Datenbanken Medikamente gleicher Wirkstoffklasse zusammenfassen. Hierbei scheint es sinnvoll zu sein, in der Monographie zu beschreiben, welche Medikamente der Wirkstoffgruppe interagieren und bei welchen nicht davon auszugehen ist. Lexi-Interact[®] fasst oft große Mengen an Wirkstoffen in einer Gruppe zusammen und merkt jeweils an, bei welchen Medikamenten die Interaktion gesichert und bei welchen, zum Beispiel auf Grund von Strukturgleichheit, eine Interaktion angenommen werden kann.

Drug-Reax[®] beschreibt sehr detailliert alle Fallberichte. Für den unerfahrenen Nutzer ist das ein Vorteil gegenüber den anderen Datenbanken. Auch werden bei der Drug-Reax[®] Datenbank genauere Anweisungen zum Management von Interaktionen präsentiert. Während die anderen Datenbanken oft auf die Herstellerinformation verweisen oder nur sehr allgemeine Aussagen, wie „Dosisreduktion empfohlen“ präsentieren, wird bei Drug-Reax[®] genau beschrieben, wie die Wirkstoffe zu dosieren sind, um das Risiko einer

Arzneimittelinteraktion zu minimieren. Sind alternative Wirkstoffe einer Substanzklasse vorhanden, die keine potentielle Interaktion zur Folge haben, werden diese von der Drug-Reax[®] Datenbank explizit benannt.

Bei der Bewertung der allgemeinen Kriterien erreicht die Lexi-Interact[®] Datenbank insgesamt 15 von 22 Punkten, was einem Prozentrang von 68,2% entspricht. Die ifap index[®]KLINIK Datenbank erlangt 10 von 22 Punkten (45,5%), die Drug-Reax[®] Datenbank 17 von 22 Punkten (77,3%) und die Drug Interaction Facts[®] Datenbank erreicht 18 von 22 Punkte (81,8%). Bei Lexi-Interact[®] wird oft nur sehr knapp und zum Teil auch ungenau der Mechanismus der Interaktion beschrieben. Zudem ist die verwendete Literatur im Vergleich zu den anderen Datenbanken weniger aktuell, und bei einigen Interaktionsmonographien sind keine Literaturreferenzen angegeben (z.B. bei Interaktionsmonographie: „CYP3A4 Substrates / CYP3A4 Inducers (Strong)“, oder „CNS Depressants / CNS Depressants“; s. Anhang).

Die Lexi-Interact[®] Datenbank ist zwar, was die allgemeinen Kriterien betrifft, ähnlich gut zu bewerten wie Drug Interaction Facts[®], jedoch hat dieses System keinerlei Zusatzpunkte erhalten (vgl. Abschnitt 2.2.2). Ein Vorteil gegenüber den übrigen Datenbanken sind die täglichen Updates.

Die Drug-Reax[®] und auch die Drug Interaction Facts[®] Datenbank haben bei der Bewertung nach dem Punktesystem einen hohen Prozentrang erreicht. Nachteil der Drug-Reax[®] Datenbank ist, dass keine Einschätzung der Signifikanz der potentiellen Interaktionen vorgenommen wird. Positiv anzumerken ist der vergleichsweise günstige Preis und die Möglichkeit der Nutzung einer kostenlosen Applikation für das iPhone[®]/iPod[®] sowie der *mobileMicromedex*[®] Software für Studenten. Die Drug Interaction Facts[®] Datenbank ist zwar für Abonnenten auch auf dem Smartphone oder PDA nutzbar, jedoch existiert momentan keine kostenfreie Version für das Smartphone für nicht lizenzierte Nutzer. Laut Hersteller sei eine Applikation für Smartphones momentan in der Entwicklung. Ein großer Nachteil der Drug-Reax[®] Datenbank ist, dass das Level der Signifikanz nicht mit angegeben ist und hier keine sinnvolle Gruppierung von Interaktionen mit Wirkstoffen der gleichen Substanzklasse mit identischer Wirkung erfolgt.

Drug Interaction Facts[®] präsentiert eine sehr nutzerfreundliche Interaktionsdatenbank, die über klare Einschlusskriterien den Schweregrad, die Dokumentation und auch die Signifikanz einer Interaktion bewertet. Es erfolgt eine sinnvolle Eingruppierung von Interaktionen der gleichen Wirkstoffgruppe. Besonders hervorzuheben ist die Möglichkeit, eigene Patientenprofile erstellen zu können. Nachteil der Datenbank ist der vergleichsweise hohe Preis.

4.2 Auswertung der Anwendungsphase

Bisher existieren wenige Studien, welche die Inzidenz von Arzneimittelinteraktionen speziell in der Onkologie untersucht haben. Es wird jedoch vermutet, dass 4% der Todesfälle bei Patienten der Onkologie auf Arzneimittelinteraktionen zurückzuführen sein könnten (Bjerrum et al. 2003, Buajordet et al. 2001). Die tatsächliche Häufigkeit von Arzneimittelinteraktionen wird wahrscheinlich unterschätzt, da eine systematische Erfassung der Interaktionen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei oft retrospektivem Studiendesign von Interaktionsstudien nicht möglich ist (Riechelmann et al. 2006).

In dieser Studie haben die Patienten zum Großteil eine erwartungsgemäß hohe Anzahl an unterschiedlichen Wirkstoffen gleichzeitig eingenommen. Dabei lag das Maximum bei 13 unterschiedlichen Wirkstoffen, die einem Patienten am gleichen Tag verordnet wurden, so dass sich 78 Kombinationen von Substanzen ergeben (vgl. Abschnitt 1.5). Bei diesem Patienten sind an dem entsprechenden Tag 14, beziehungsweise nach Gruppierung inhaltlich identischer potentieller Interaktionen unterschiedlicher Datenbanken, 7 potentielle Interaktionen gefunden worden.

Bei einem Patienten, dem 12 unterschiedliche Wirkstoffe am gleichen Tag verabreicht wurden, sind bei zwei Datenbanken (Drug-Reax[®], Lexi-Interact[®]) keine und bei den anderen Interaktionsdatenbanken (ifap index[®]KLINIK, Drug Interaction Facts[®]) jeweils eine, jedoch unterschiedliche, Interaktionswarnung generiert worden. Dagegen wurden bei einem anderen Patienten, dem an einem Tag 5 unterschiedliche Wirkstoffe verordnet wurden, von den

Datenbanken 13, bzw. nach Gruppierung gleicher Interaktionen 6 Interaktionswarnungen generiert.

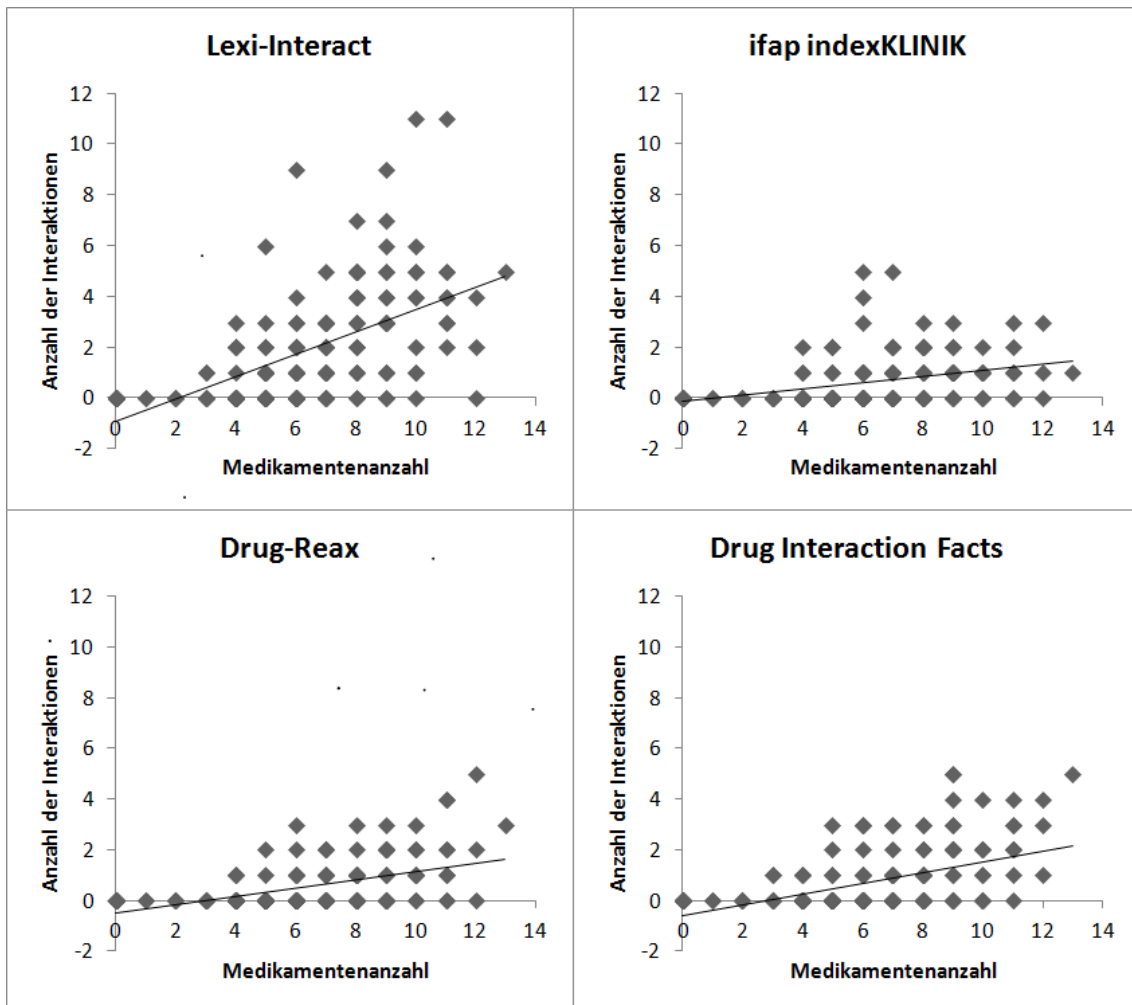


Abbildung 12: Anzahl der detektierten potentiellen Interaktionen im Bezug auf die Anzahl verabreichter Medikamente

Insgesamt zeichnet sich auch in dieser Untersuchung ab, dass die Wahrscheinlichkeit für potentielle Interaktionen mit steigender Anzahl an verabreichten Wirkstoffen zunimmt (Impicciatore et al. 2001, dos Santos et al. 2006, Riechelmann et al. 2007, 2008, Davies et al. 2009, Astrand et al. 2006, 2007, Glintborg et al. 2005, Moura et al. 2009, Ray et al. 2011), jedoch ist ein proportionaler oder gar exponentieller Zusammenhang, wie ihn einige Autoren (Astrand et al. 2007, Ray et al. 2011) bereits beschrieben haben, nicht erkennbar (s. Abbildung 12). Zudem ist es wahrscheinlich, dass auch andere Faktoren, wie die therapeutische Breite und die Pharmakokinetik der Wirkstoffe

einen großen Einfluss auf die Auftretenswahrscheinlichkeit einer potentiellen Interaktion haben (vgl. Abschnitt 4.3.2).

Nach Auswertung der patientenbezogenen Daten haben 84% der Patienten Wirkstoffkombinationen mit dem Potential für Arzneimittelinteraktionen erhalten. Riechelmann et al. haben die Inzidenz für potentielle Arzneimittelinteraktionen bei erwachsenen onkologischen Patienten untersucht und einen Anteil von 64% der Patienten gefunden. Allerdings wurden hier nur Patienten untersucht, die zu dem Zeitpunkt keine antineoplastische Therapie erhalten haben, so dass dies die Abweichung des Ergebnisses erklären könnte (Riechelmann et al. 2005). Die Prävalenz einer Risikokonstellation für potentiell schwerwiegende Interaktionen liegt bei Betrachtung aller vier Datenbanken bei 54%. Werden die Datenbanken einzeln betrachtet, liegt die Prävalenz zwischen 12 und 32% (Drug-Reax[®] 30%, Drug Interaction Facts[®] 14%, Lexi-Interact[®] 32%, ifap index[®]KLINIK 12%). Egger et al. haben mit Hilfe einer Arzneimittelinteraktionsdatenbank die Prävalenz potentiell schwerwiegender Arzneimittelinteraktionen bei Patienten am Entlassungstag untersucht. Sie vermuten auf Grund ihrer Ergebnisse, dass die Prävalenz bei 60% liegen könnte. Bei weniger als 5% dieser Interaktionswarnungen sehen sie das Potential einer klinisch relevanten unerwünschten Arzneimittelwirkung (Egger et al. 2003).

Die meisten unterschiedlichen Interaktionswarnungen (18) wurden bei einem Patienten generiert, dem bei einer Aufenthaltsdauer von 8 Tagen durchschnittlich 6,5 und maximal 9 Medikamente am gleichen Tag verordnet wurden. Von diesen sind zwei Interaktionen von allen Datenbanken, eine von drei der Datenbanken und zwei von zwei der Datenbanken detektiert worden. Neun Interaktionswarnungen sind nur von der Lexi-Interact[®] Datenbank generiert worden. Eine der Interaktionen wird mit N/A bezeichnet. Bei sechs der neun Interaktionen, die nur in der Lexi-Interact[®] Datenbank präsentiert werden, wird das „Reliability-Rating“ mit „fair“ beschrieben. Möglicherweise haben die anderen untersuchten Datenbanken diese potentiellen Interaktionen, weil sie schlecht durch Daten belegt werden können, nicht mit aufgeführt. Das „Risk-Rating“ wird bei acht der neun potentiellen Interaktionen mit „C“ angegeben, so

dass Maßnahmen erforderlich sein könnten, und der Schweregrad wird bei sieben Interaktionswarnungen als „moderate“ und bei einer als „major“ eingestuft. (vgl. Abschnitt 3.1.3).

In der Anwendungsphase sind insgesamt 57 Interaktionswarnungen (nach Interaktionsgruppen) generiert worden, die beim Datenbankvergleich ebenfalls präsentiert worden sind. Somit sind mit 24,4% (57/234) fast ein Viertel der Medikamentenkombinationen, die im Datenbankvergleich anhand der Apothekenliste zu Interaktionswarnungen geführt haben, auch in der klinischen Praxis verordnet worden.

Von den 120 unterschiedlichen Interaktionswarnungen wurden 7,5% von allen Datenbanken und 65,0% nur von einer der Datenbanken generiert (s. Tabelle 9). Wobei von der Lexi-Interact[®] Datenbank am meisten Interaktionswarnungen generiert worden sind, die in keiner der anderen Datenbanken auftauchen. Insgesamt sind etwa die Hälfte der potentiellen Interaktionen (51,2%), die von der Lexi-Interact[®] Datenbank detektiert wurden, nur in dieser Datenbank zu finden. Auch innerhalb der Interaktionen, die in allen Datenbanken vorkommen, unterscheidet sich die Schweregradeinteilung zum Teil deutlich (s. Tabelle 11). Dies wird unter anderem an der Interaktionswarnung der Wirkstoffkombination Ciclosporin/Amphotericin B deutlich (vgl. Abschnitt 4.1.1).

Nur die Interaktion zwischen Methotrexat und Sulfamethoxazol/Trimethoprim wird von allen Datenbanken übereinstimmend als schwerwiegend bezeichnet. Das „Risk-Rating“ beziehungsweise die Signifikanz der Interaktion ist ebenfalls übereinstimmend hoch, nur bei der Evidenz sind sich die Datenbanken uneinig. Drug-Reax[®] bezeichnet die Qualität der Daten, welche diese potentielle Interaktion belegen, als „excellent“, Drug Interaction Facts[®] als „suspected“ und Lexi-Interact[®] als „fair“. Diese Interaktion besitzt, auf Grund der Übereinstimmung zwischen den Datenbanken, mit hoher Wahrscheinlichkeit klinische Relevanz. Die Patienten, denen diese beiden Medikamente verordnet wurden, haben das Methotrexat jedoch intrathekal erhalten, und somit ist nicht von einer für eine Interaktion relevanten systemischen Wirkstoffkonzentration des Methotrexates auszugehen. Bei oraler oder intravenöser Verabreichung

des Methotrexates wird die Therapie mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim pausiert.

Letztlich ist es als positiv zu erachten, möglichst viele Interaktionswarnungen zu generieren, soweit sie klinisch relevant sind. 92,9% der potentiellen Interaktionen, die nur von der Lexi-Interact[®] Datenbank detektiert worden sind, werden als „moderate“ eingestuft, das „Risk-Rating“ liegt in 71,4% bei C, die Dokumentationsqualität wird zu 73,8% als „fair“ bezeichnet. Somit wird der Definition der Datenbank zur Folge, bei 92,9% der potentiellen Interaktionen, ein medizinisches Einschreiten notwendig (vgl. Abschnitt 3.1.3). Das „Risk-Rating“ weist bei 71,4% der Interaktionen auf mögliche klinische Relevanz mit der Notwendigkeit eines Monitorings hin. Allerdings sind die Daten der potentiellen Interaktionen, die nur von Lexi-Interact[®] detektiert worden sind, der Definition der Datenbank zur Folge, in 73,8% ausschließlich auf Fallberichten oder auch theoretischen Erkenntnissen basierend (vgl. Abschnitt 3.1.3).

Auch bei Drug Interaction Facts[®] wurden 50,0% der detektierten potentiellen Interaktionen nur in dieser Datenbank präsentiert (vgl. Abschnitt 3.2.4). 95,8% der Interaktionen, die nur in dieser Datenbank gefunden worden sind, werden als moderate eingestuft. Somit wird nach der Einschätzung der Datenbank bei 95,8% dieser potentiellen Interaktionen eine zusätzliche Behandlung oder eine stationäre Aufnahme erforderlich (vgl. Abschnitt 3.1.2). Die Evidenz wird in 54,2% als „probable“ oder „suspected“ bezeichnet. Somit sind von den Interaktionswarnungen, die nur von der Drug Interaction Facts[®] Datenbank detektiert worden sind, ein größerer Anteil als bei Lexi-Interact[®] gut dokumentiert. Da sich die Einschätzung der Signifikanz bei Drug Interaction Facts[®] zum Einen aus dem Schweregrad und zum Anderen aus der Dokumentationsqualität zusammensetzt, werden 58,3% der Interaktionen mit der Stufe 2 oder 3 bewertet.

Es stellt sich die Frage, was mehr gewichtet werden sollte; der Schweregrad, die Signifikanz beziehungsweise Risikobewertung einer Interaktion oder die Evidenz, welche die potentielle Interaktion belegen. Bei den wenigen verfügbaren Daten zu vielen Interaktionen ist es vermutlich bei den wenigsten Interaktionen möglich, diese mit exzellenten Daten zu belegen. Daher sollte im

Zweifel eher vor einer potentiellen Interaktion mit moderaten oder schwerwiegenden Folgen gewarnt werden, wenn auch die Daten, die diese belegen, hierzu noch rar sind.

Während der Untersuchung wurde der behandelnde Stations- oder Oberarzt bei potentiell schwerwiegenden Interaktionen benachrichtigt. In den meisten Fällen waren die Interaktionen dem Oberarzt bekannt und nicht als klinisch relevant bewertet worden. Zudem sind Interaktionen von Medikamenten, welche im Rahmen von Therapieprotokollen verabreicht werden zum Teil auch erwünscht (vgl. Abschnitt 1.4). In drei Fällen erfolgte eine patientenindividuelle Bewertung der potentiellen Interaktion während der Visite mit Oberarzt, Stationsarzt und einem Pharmazeuten. Bei einem Patienten ist eine unerwünschte Wirkung möglicherweise als Folge einer Arzneimittelinteraktion (vgl. Abschnitt 4.2.4) aufgetreten. Vor dieser Interaktion wurde nur durch die Lexi-Interact[®] und die Drug-Reax[®] Datenbank gewarnt. Allerdings ist hier zu beachten, dass die alleinige Verabreichung von Amphotericin B ebenfalls zu der beschriebenen unerwünschten Wirkung führen kann, und nicht nur die Kombination mit Glucocorticoiden. Wird angenommen, dass die Interaktion der Wirkstoffe das Auftreten der unerwünschten Wirkung wahrscheinlicher macht, so resultiert im Bezug auf die 170, durch die Lexi-Interact[®] Datenbank generierten Interaktionswarnungen bei 0,6% und bei den 56 durch die Drug-Reax Datenbank generierten Interaktionswarnungen in 1,8% eine klinisch manifeste unerwünschte Arzneimittelwirkung. Leone et al. fanden im Rahmen der Auswertung eines Spontanmeldesystems bei 21,7% der Patienten, denen Wirkstoffe mit dem Potential für Arzneimittelinteraktionen verabreicht wurden, unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Allerdings wurde retrospektiv evaluiert, bei wie vielen der 45.315 Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen potentielle Arzneimittelinteraktionen vorliegen und ob die resultierende unerwünschte Wirkung somit Folge einer Arzneimittelinteraktion sein könnte (Leone et al. 2010). Den Ergebnissen einer Literaturanalyse der Publikationen der Jahre 1990 bis 2005 zum Thema: "Unerwünschte Arzneimittelereignisse und unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei stationären Patienten" zur Folge, vermuten Krähenbühl Melcher et al., dass die Prävalenz potentiell schwerwiegender Arzneimittelinteraktionen bei etwa 60% der stationären

Patienten liege und dass davon etwa 5% zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen (Krähenbühl-Melcher et al. 2007). Die Zahlen vermuteter potentieller sowie auch klinisch manifester Arzneimittelwirkungen, wie auch der Anteil der Arzneimittelinteraktionen an unerwünschten Arzneimittelwirkungen (zwischen 5-59%) variieren je nach Studie sehr stark (Davies et al. 2009, Pirmohamed et al. 2004, Tatonetti et al. 2011, Noren et al. 2008, Bertoli et al. 2010, Moura et al. 2009, Leone et al. 2010). Als ursächlich können die unterschiedlichen Datenerfassungsmethoden, Studiengrößen und auch Unterschiede bei der Studienpopulation gelten.

4.2.1 Interaktion Fluorouracil mit Metronidazol

Einer der Patienten litt an einem Hepatocellulären Karzinom und befindet sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung in einer palliativen Therapiesituation. Eine Kombination der Wirkstoffe Fluorouracil, Cisplatin, Doxorubicin und Interferon 2 α sollten einen alternativen Heilversuch darstellen. Zudem erhält der Patient unter anderem, im Rahmen einer Infektion mit *Clostridium difficile*, Metronidazol. Für die Wirkstoffe Fluorouracil und Metronidazol wird von den Datenbanken Drug Interaction Facts[®] und Lexi-Interact eine mittelschwere, von der Drug-Reax[®] Datenbank eine schwerwiegende Interaktion beschrieben. Es soll zu einer gesteigerten Serumkonzentration von Fluoruracil kommen. Dies könnte auch therapeutisch genutzt werden, soweit die Risiken vertretbar wären. Alle drei Datenbanken geben als einzige Literaturreferenz eine Studie von Baradakji et al. aus dem Jahr 1986 an. Hier wurde untersucht, in wie weit die höhere Serumkonzentration einen therapeutischen Nutzen haben kann. Dabei wurde festgestellt, dass die Risiken, wie Anämie, Thrombozytopenie, Granulozytopenie und Stomatitis den Nutzen, zumindest in der Therapie des kolorektalen Karzinoms, nicht überwiegen. Das Ansprechen des Tumors auf die Therapie ist bei Kombination von Fluorouracil mit Metronidazol nicht nachweisbar besser, so dass kein Nutzen belegt werden konnte. Für andere Karzinome wurde dies noch nicht untersucht. In Anbetracht der Tatsache, dass aktuellere Informationen für die Bestätigung der Interaktion nicht verfügbar zu sein scheinen, und eine spezielle Betrachtung bei Hepatocellulären Karzinom

bisher nicht erfolgt ist, scheint es unter Überwachung des Blutbildes vertretbar, diesen individuellen Heilversuch durchzuführen.

Am letzten Tag des stationären Aufenthaltes zeigte das Blutbild des Patienten mit einem Hb von 14,5g/dl einer Trombozytenzahl von 377.000/ μ l und einer Granulozytenzahl von 3000/ μ l einen unauffälligen Befund.

4.2.2 Interaktion Fluconazol mit Quetiapin

QTc-Intervall Verlängerung ist ein häufiger Grund für automatisierte Medikamenten-Warnungen. Eine QTc- Intervall Verlängerung kann über ventrikuläre Tachykardien zum plötzlichen Herztod führen.

Bei einem Patienten der Anwendungsphase wurden zwei Wirkstoffe (Fluconazol-Quetiapin) mit hohem Potential für QTc-Zeit Verlängerung verabreicht. Auch hier sind sich die Datenbanken nicht einig. Laut ifap index[®]KLINIK und Drug-Reax[®] kann die gleichzeitige Verabreichung von Azolantimykotika und Quetiapin eine Hemmung des CYP3A4 durch Fluconazol bewirken. Durch eine verminderte Metabolisation von Quetiapin kann eine erhöhte Serumkonzentration des Wirkstoffes mit einem erhöhten Potential für eine QTc-Zeit Verlängerung resultieren. Dies wird jedoch nur von der Drug-Reax[®] Datenbank erläutert. ifap index[®]KLINIK beschreibt diese Interaktion lediglich für die Kombination Ketoconazol/Quetiapin unter der Überschrift „Quetiapin-Azol-Antimykotika“. Dass es bei der gleichzeitigen Verabreichung zu einer additiven Verlängerung der QT-Zeit kommen kann, wird bei dieser Datenbank nicht aufgeführt. Lexi-Interact[®] beschreibt diese Wirkung nicht nur für die beiden genannten Wirkstoffe. Unter der Überschrift „QT-prolonging Agents- QT-prolonging Agents“ werden zahlreiche andere Wirkstoffe aufgeführt, die laut Herstellerinformation eine Verlängerung der QT-Zeit zur Folge haben können. Drug Interaction Facts[®] generiert keine Interaktionswarnung für die Wirkstoffkombination Fluconazol/Quetiapin.

Auch der dem Patienten verabreichten Wirkstoff Sulfamethoxazol/Trimethoprim kann laut Drug-Reax[®] in Kombination mit Quetiapin zu einer Verlängerung der QTc-Zeit führen. Ebenso wurde eine derartige Reaktion für die Kombination Fluconazol, Sulfamethoxazol/Trimethoprim beschrieben. Ausschließlich von der

Drug-Reax[®] Datenbank wird eine Interaktionswarnung generiert, in der die gemeinsame Verabreichung der beiden Wirkstoffe als kontraindiziert angesehen wird. In der Monographie ist beschrieben, dass Fluconazol als Wirkstoff, welcher potentiell zu einer QT-Zeit Verlängerung führen könnte, nicht mit anderen Wirkstoffen kombiniert werden sollte, für die eine Verlängerung der QT-Zeit ebenfalls zu erwarten ist. Die Informationen stammen aus den Herstellerinformationen der jeweiligen Wirkstoffe. Kritisch ist zu sehen, dass die anderen Datenbanken keine Interaktionswarnung bezüglich der Wirkstoffkombination generieren.

Eine Studie von van der Sijs et al. untersuchte, wie oft eine relevante QTc-Verlängerung mit dem EKG nachweisbar gewesen ist, bei Patienten, bei denen eine automatisierte Interaktionswarnung, bezüglich einer QTc-Verlängerung übergangen wurde. In 24% der Fälle wurde trotz der Warnung vor einer schweren Arzneimittelinteraktion mit der Möglichkeit der QTc-Verlängerung weder vor Verabreichung des Medikamentes, noch nachher, ein EKG geschrieben. Bei 29% der Patienten wurde zuvor und nachdem die Warnung übergangen worden war, ein EKG geschrieben. Bei 51% dieser Patienten war eine QTc-Intervall Verlängerung nachweisbar, und in 31% war diese so ausgeprägt, dass von einem erhöhten Risiko für Torsade de Point Tachykardien ausgegangen werden musste (van der Sijs et al. 2009).

Wichtig ist dieser Zusammenhang besonders aus dem Grund, dass Patienten der Pädiatrie seltener eine kardiologische Grunderkrankung besitzen als ältere Patienten. Daher sind routinemäßige EKG Kontrollen nicht üblich. Somit muss noch intensiver darauf geachtet werden, dass im Falle einer Verabreichung von Medikamenten, die das Potenzial einer QTc-Intervall Verlängerung besitzen, eine EKG Kontrolle zuvor und 1 Woche nach der Verabreichung durchgeführt wird. Eine Interaktionsrecherche ist somit schon vor der ersten Verabreichung der Wirkstoffe erforderlich, um das notwendige Monitoring direkt in die Wege zu leiten. Da nicht nur ein QTc Intervall >500ms, sondern auch eine Verlängerung von >60ms, im Vergleich zum Vorbefund, eine relevante QTc-Intervall Verlängerung mit dem Risiko für Torsade de pointes Tachykardien darstellt,

kann es nicht als ausreichend bezeichnet werden, nur ein EKG nach einer Woche ohne Vorabbefund anzufertigen.

Bei dem betroffenen Patienten wurden die Wirkstoffe weiterhin in Kombination verabreicht und alle zwei Wochen EKG-Kontrollen, sowie in regelmäßigen Abständen Echokardiographien veranlasst. Bisher waren alle Untersuchungen ohne pathologischen Befund.

4.2.3 Interaktion Rituximab mit blutdrucksenkenden Medikamenten

Ein weiterer Patient erhielt unter anderem Rituximab, Amlodipin, Furosemid und Metoprolol. Laut Lexi-Interact® Interaktionsdatenbank kann es bei Kombinationen von Rituximab mit blutdrucksenkenden Medikamenten zu additiver Hypotension kommen. Es wird empfohlen, die blutdrucksenkende Medikation 12 Stunden vor der Chemotherapie abzusetzen, um eine Hypotension zu vermeiden. Bei diesem Kind liegt als Grunderkrankung eine PTLD (Post- transplant lymphoproliferative dysorder) bei Zustand nach Nierentransplantation vor. Im Rahmen der Therapie wurde schon in den Therapieblöcken zuvor Rituximab zusammen mit Antihypertensiva verabreicht. In den vorherigen Aufenthalten wurde keine unerwünschte Reaktion bei dem Kind dokumentiert. Üblicherweise wird bei jedem Patienten der Station einmal pro Tag, meist am Morgen, der Blutdruck gemessen. Da eine potentiell schwerwiegende Interaktion drohte, wurde bei diesem Patienten zusätzlich der Blutdruck zweimalig während der Infusion mit Rituximab gemessen. Hierbei zeigten sich eher hochnormale Blutdruckwerte, die im Bereich der 90. Perzentile für die Altersnorm lagen. Für den nächsten Chemotherapie Block wurde vereinbart, das blutdrucksenkende Medikament nicht zusammen mit dem Chemotherapeutikum zu verabreichen, um zu sehen, wie sich die Blutdruckwerte verhalten.

Das mehrfache Messen des Blutdruckes stellt einen eher geringeren zusätzlichen pflegerischen Aufwand dar. In Anbetracht der Tatsache, dass der Patient schon 13 Jahre alt war, hätte sicherlich auch auf die Messung verzichtet werden können, solange der Patient keine Beschwerden wie Schwindel, Übelkeit oder Müdigkeit angibt. Jedoch kann eine plötzlich auftretende

Hypotonie, auch vom Patienten zuvor unbemerkt, beim Lagerungswechsel zu präsynkopalen oder synkopalen Ereignissen führen. Die Empfehlung, zwölf Stunden vor der Verabreichung des Rituximabs die antihypertensive Medikation zu pausieren, ist eine einfache Alternative.

4.2.4 Interaktion Amphotericin mit Glucocorticoiden

Insgesamt zehn Patienten erhielten Amphotericin und ein Glucocortikoid (Dexamethason, Prednison oder Prednisolon). Laut Datenbank Lexi-Interact[®] stellt diese Wirkstoffkombination das Risiko einer potentiell schwerwiegenden Interaktion dar. Drug-Reax[®] spricht für diese Wirkstoffkombination eine mittelschwere Interaktionswarnung aus. Bei den anderen beiden Datenbanken wird keine Interaktionswarnung generiert. Als Referenz für das Vorliegen einer potentiellen Interaktion wurde von beiden Datenbanken die Fachinformation des Herstellers angegeben, in der eine Verstärkung des hypokaliämischen Effektes von Amphotericin durch systemische Corticosteroide beschrieben wird. Jedoch scheint dies nur für eine intravenöse Applikation von Amphotericin B zu gelten. Neun der zehn Patienten wurde das Präparat lediglich oral, in Form von Ampho-Moronal[®] Mundspüllösung verabreicht. Die gastrointestinale Resorption von Ampho-Moronal[®] sei laut Fachinformation selbst bei hohen Dosen zu vernachlässigen. Daher seien auch bisher keine Wechselwirkungen bekannt (Fachinformation Ampho-Moronal[®] Suspension 2011). Leider ist es bei der Interaktionsrecherche nicht möglich Ampho-Moronal[®] einzugeben, die Angabe einer möglicherweise schwerwiegenden Interaktion ist verwirrend und sollte nicht in jedem Fall, wie in der Interaktionsmonographie beschrieben zu verstärkten Laborkontrollen führen. Beide Datenbanken bewerten die Dokumentationsqualität der Interaktion als „fair“. Die Referenzen beziehen sich ausschließlich auf intravenös verabreichtes Amphotericin, und bei Lexi-Interact[®] es wird zudem Bezug auf einen Artikel aus dem Jahr 1971 genommen, der Einzelfallberichte beschreibt.

Ein Patient erhielt bei Verdacht einer katheter assoziierten Sepsis (zusätzlich zu Ampho-Moronal[®]) Ambisome[®] und bei rezidivierenden Transfusionsreaktionen, in Folge von Thrombozytenkonzentraten, Prednisolon intravenös. Diese Kombination hat der Patient über vier Tage erhalten. Drei Tage nach

erstmaliger Verabreichung dieser Wirkstoffkombination war der gemessene Kaliumwert mit 4,0mmol/l (Referenzbereich 3,5-4,8mmol/l) noch im Normbereich. Einen Tag später lag der Kaliumwert bei 3,6mmol/l. Dies war der letzte Tag, an dem die Kombination der beiden Wirkstoffe verabreicht wurde. Einen Tag später wurde ein Kaliumwert von 2,9mmol/l gemessen. Auch wurde an Tag vier ein niedriger Magnesiumspiegel von 0,59mmol/l (Referenzbereich 0,73-1,06mmol/l) gemessen.

Es folgte eine Kaliumsubstitution, und eine Kontrolle konnte einen adäquaten Anstieg des Serumkaliums auf 3,1mmol/l und, im Verlauf des Tages, auf 3,6mmol/l zeigen, so dass die Substitution kurzfristig pausiert worden war mit dem Resultat, dass es innerhalb von 15 Stunden zu einem erneuten Abfall des Kaliums auf 3,3mmol/l kam. Im Verlauf konnten, auch ohne weitere Substitution, ausschließlich Kaliumwerte im Normbereich gemessen werden.

Klinisch befand sich der Patient im Rahmen der Sepsis in einem kritischen Allgemeinzustand mit Temperaturen bis 40°C und Leukopenie, bei jedoch subjektivem Wohlbefinden. Er berichtete weder über Herzstolpern, noch über sonstige möglicherweise durch die Hypokaliämie bedingten Beschwerden (wie beispielsweise muskuläre Adynamie, Obstipation). Lediglich die wiederholten Fieberspitzen und die Transfusionsreaktionen nach den Thrombozytenkonzentraten beeinträchtigten ihn.

Ob es bei diesem Patienten in Folge der Arzneimittelinteraktion von Amphotericin B und Prednisolon zu der Hypokaliämie gekommen ist, kann nicht sicher angenommen werden. Da jedoch laut Fachinformation des Herstellers bei jedem Patienten, dem Amphotericin intravenös verabreicht wird, strenge Laborkontrollen, vor allem der Elektrolyte und der Nierenfunktionsparameter vorgenommen werden sollten, ist das Risiko schwerer Herzrhythmusstörungen bei adäquater Substitution beherrschbar. Dennoch sollte vor der zusätzlichen Verabreichung von intravenösen Glukokortikoiden eine Risiko-Nutzen Abwägung erfolgen. In diesem Fall ist die intravenöse Verabreichung von Prednisolon im Hinblick auf die Transfusionsreaktionen sicherlich gerechtfertigt gewesen.

Durch die Interaktionsrecherche wäre es dem behandelnden Arzt möglich gewesen, die potentielle Interaktion als solche zu erkennen. Allerdings ist die Interaktionswarnung nur von zwei Interaktionsdatenbanken präsentiert worden. Da die Hypokaliämie jedoch zu den bekannten unerwünschten Wirkungen einer intravenösen Amphotericin B Therapie zählt (Fachinformation Ambisome® 2012), sind regelmäßige Elektrolytkontrollen für die Dauer der Therapie ohnehin notwendig, unabhängig davon, dass die gemeinsame Verabreichung mit Glucocorticoiden zu einer additiven Hypokaliämie führen kann.

4.3 Optimierungspotential der Interaktionsdatenbanken

Die Studiengruppe um van Roon et al. definierte „timely recognition of the opportunity to intervene in drug use in order to prevent an undesired effect as a result of a combination of drugs“ als Ziel einer Interaktionswarnung und entwickelte vier Kernaussagen, die in jeder Interaktionswarnung enthalten sein sollten, um eine standardisierte Einschätzung von Interaktionen zu gewährleisten. Zu diesen gehören die Evidenz, die klinische Relevanz, die Inzidenz und patientenbezogene Risikofaktoren, bei denen das Auftreten einer Interaktion wahrscheinlicher ist (van Roon et al. 2005).

4.3.1 Evidenz und Dokumentationsqualität

Valuck et al. haben eine Methode zur Evaluation der Evidenz von Literatur zum Thema Arzneimittelinteraktionen entwickelt, welche die methodische Qualität, die Relevanz und die Kausalität bewertet (Valuck et al. 2000).

Bezüglich der Evidenz wären prospektiv klinisch, randomisiert-kontrollierte Studien wünschenswert. Es haben sich bereits einige Autoren, wie auch die FDA mit diesem Thema befasst (Kuhlmann et al. 2001, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration 1999). Auch die EMA hat 2010 eine EU Richtlinie zur Erforschung von Arzneimittelinteraktionen herausgegeben (European Medicines Agency 2010). Empfohlen wird hier unter anderem, Studien zur Erforschung von Arzneimittelinteraktionen frühzeitig durchzuführen, und die Übertragbarkeit auf reale Patientenprofile zu erhöhen, indem die Wirkstoffe in Kombinationen getestet werden, so wie sie auch in der klinischen Praxis angewandt werden (Kuhlmann et al. 2001).

4.3.2 Klinische Relevanz

Der Terminus „klinische Relevanz“ wird unterschiedlich definiert. Als klinisch relevant wird zum einen häufig die Ausprägung der zu erwartenden unerwünschten Wirkung bezeichnet, die sich im Schweregrad der unerwünschten Wirkung als Folge der Interaktion widerspiegelt. Zum anderen wird darunter die Qualität der Dokumentation einer Interaktion, also der wissenschaftliche Beleg, ob eine Interaktion in vivo eintritt oder auch nicht, verstanden. Allein hier gerät man im Falle vieler Interaktionen in einen Konflikt. So hätte eine Interaktion mit potentiell schwerwiegenden Folgen nicht notwendigerweise klinische Relevanz, solange beispielsweise bisher nur Fallberichte die Auswirkungen einer Interaktion bei einem Patienten belegen. Als klinisch relevant wird eine Interaktion, der EU-Direktive zur Erforschung von Arzneimittelinteraktionen der EMA zur Folge, dann bezeichnet, „wenn die therapeutische Aktivität oder Wirkung eines Medikamentes derart verändert ist, dass eine Handlung notwendig ist“ (European Medicines Agency 1997). Hiernach kann jede Interaktion, die einer Handlung bedarf, sei es diagnostischer oder therapeutischer Art, als klinisch relevant angesehen werden.

Die klinische Relevanz steht in engem Zusammenhang mit den Risikofaktoren des Patienten wie Alter, Geschlecht, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen oder auch Anzahl der Medikamente, die dem Patienten verabreicht werden (Mahmood et al. 2007, Blower et al. 2005, Riechelmann et al. 2007, McLeod 1997). Momentan fehlen bei vielen potentiellen Interaktionen noch Daten darüber, inwiefern Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Interaktion beeinflussen.

Da Interaktionen nicht bei jedem Patienten gleichermaßen in Erscheinung treten, sind Informationen über die Auftretenswahrscheinlichkeit einer potentiellen Interaktion für den Nutzer wichtig, denn auch diese kann helfen, das Risiko für das Eintreten einer unerwünschten Wirkung als Folge einer Interaktion abzuschätzen. Bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen erfolgt die Angabe zur Häufigkeit des Auftretens in standardisierten Kategorien. Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung tritt beispielsweise „sehr häufig“ auf, wenn

mehr als einer von zehn Patienten, welche das Medikament eingenommen haben, unter der beschriebenen Nebenwirkung leiden. „Sehr selten“ bedeutet, dass bei weniger als einem von zehntausend Patienten die unerwünschte Wirkung eintritt. Somit ist bei seltenen unerwünschten Wirkungen eine größere Anzahl von Anwendungen des Medikamentes notwendig damit sich Nebenwirkungen bemerkbar machen. Würde man Arzneimittelinteraktionen ebenfalls in standardisierte Häufigkeitskategorien einteilen wollen, geriete man in einen ähnlichen Konflikt. Gerade bei selten verabreichten Wirkstoffkombinationen, ist eine Vielzahl von Anwendungen dieser Kombination notwendig um eine verlässliche Häufigkeitsangabe für klinisch realisierte Arzneimittelinteraktionen gewährleisten zu können. Auf Grund des „under-reporting“ von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Interaktionen, ist die vermutete Inzidenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Interaktionen momentan möglicherweise noch nicht repräsentativ für die tatsächliche Inzidenz von unerwünschten Wirkungen in Folge einer Arzneimittelinteraktion. Daher ist das sofortige und korrekte Melden einer vermuteten unerwünschten Wirkung oder Interaktion von großer Bedeutung.

Viele Interaktionsdatenbanken generieren Interaktionen mit geringer oder auch fehlender klinischer Relevanz (Glassmann et al. 2002, Chui et al. 2000, van der Sijs et al. 2006, Bergk et al. 2004). Es stellt sich die Frage, wie die Spezifität der Interaktionsdatenbanken noch verbessert werden kann. Bergk et al. konstatierten, dass die Anzahl an Interaktionswarnungen um 30% reduziert werden könnten, wenn Interaktionen geringer oder fehlender „klinischer Relevanz“ herausgefiltert werden (Bergk et al. 2004). Hierfür wären jedoch klare Leitlinien erforderlich, welche festlegen, wann eine Interaktion klinisch relevant ist. Eine Interaktion, die für die meisten Patienten keine klinische Relevanz hat, kann für einen Einzelfall schwerwiegende Folgen haben. Diese Interaktion beispielsweise nur auf Grund der geringen Inzidenz als irrelevant zu bezeichnen, ist als kritisch zu bewerten. Es besteht bei Ausschaltung irrelevanter Interaktionen immer auch die Gefahr, dass klinisch relevante Interaktionen nicht mehr zu einer Interaktionswarnung führen. In diesem Fall kann eine Steigerung der Spezifität eine geringere Sensitivität zur Folge haben.

Die Generierung klinisch irrelevanter Interaktionswarnungen führt dazu, dass viele Interaktionswarnungen nicht beachtet werden. Dieser Zusammenhang wird auch als „alert fatigue“ bezeichnet (Glassmann et al. 2002, Chui et al. 2000, van der Sijs et al. 2006). Dabei werden jedoch auch klinisch relevante Interaktionswarnungen nicht berücksichtigt (Magnus et al. 2002, Monane et al. 1998). Eine Studie von Magnus et al. untersuchte mit Hilfe eines Fragebogens, die Reaktion von Allgemeinmedizinern auf automatisierte Interaktionswarnungen. Es stellte sich heraus, dass 22% der Studienteilnehmer Interaktionswarnungen häufig nicht berücksichtigen, ohne sie zuvor überprüft zu haben. Insgesamt wünschten sich 85,9% der Teilnehmer eine differenzierte Unterscheidung zwischen relevanten und irrelevanten Interaktionen (Magnus et al. 2002). Van der Sijs et al. ziehen in Betracht, dass Interaktionswarnungen von CPOE Systemen in 49 bis 96% der Fälle nicht beachtet werden (van der Sijs et al. 2006). E-Prescribing, also die elektronische Arzneimittelverordnung, sollte eigentlich zu einer Reduktion der Medikationsfehler und somit auch der Arzneimittelinteraktionen führen. Da jedoch, vor allem auf Grund der mangelnden Spezifität und der schlechten Qualität der präsentierten Informationen, die Systeme häufig nicht genutzt oder auch umgangen werden, konnte eine Reduktion der Medikationsfehler, einer Übersichtsstudie von Black et al. zur Folge, bisher nicht bewiesen werden (Black et al. 2011).

Am praktikabelsten wäre ein System, welches die Möglichkeit bietet, elektronische Patientenakten anzulegen und eine automatische Warnung zu präsentieren, sobald ein neues Medikament verordnet wird. Hierbei sollte das System die Therapieprotokolle beachten, die in das System integriert sein könnten, wie im Falle der OncoRX Datenbank (Yap et al. 2009, 2010 vgl. Abschnitt 4.6.1), oder der Nutzer sollte die Möglichkeit haben, sie in das System einzugeben. Somit könnten Interaktionswarnungen über potentielle Interaktionen, die im Rahmen der Therapie erwünscht sind, vermieden werden. Zudem könnte das Programm Zugriff auf die Labordaten des Patienten haben.

Eine Beurteilung der potentiellen Interaktionen durch einen Pharmakologen kann die Spezifität einer Interaktionssuche möglicherweise deutlich erhöhen (Bergk et al. 2005, Malone et al. 2004, Peng et al. 2003). So beschreiben Peral

Aguirregoitia et al., dass, durch die Einschätzung der klinischen Relevanz durch einen Pharmakologen, 76,6% der falsch positiven Interaktionswarnungen eliminiert werden konnten (Peral Aguirregoitia et al. 2007). Eine Expertengruppe der „Group of Pharmacology and Drug Interaction“ entwickelte einen strukturierten Bewertungsmaßstab, der es ermöglicht, die klinische Relevanz an Hand der: 1) Evidenz, welche eine Interaktion belegt, 2) der möglichen unerwünschten Wirkung in Folge der Interaktion, 3) der Risikofaktoren welche das Auftreten der Interaktion begünstigen 4) und der Wahrscheinlichkeit, dass die Interaktion klinisch in Erscheinung tritt zu beurteilen. Mit Hilfe dieses Bewertungsmaßstabes konnten bei Beurteilung der 244 potentiellen Interaktionen, welche in der Interaktionsdatenbank der „Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy (KNMP)“ enthalten sind, 34% als klinisch irrelevant bezeichnet werden. 22% der potentiellen Interaktionen erfüllen, unter Berücksichtigung des Bewertungsmaßstabes, nicht die Kriterien; bei 12% ist die Interaktion als irrelevant determiniert worden, weil sie keiner zusätzlichen Intervention bedarf (van Roon et al. 2005).

Des Weiteren könnten auch Interaktionswarnungen supprimiert werden, wenn sie gut bekannt sind oder auch potentielle Effekte ohnehin regelmäßig mit Hilfe von beispielsweise Laboruntersuchungen detektiert werden. Im Rahmen der antineoplastischen Therapie werden häufig Kombinationen von Chemotherapeutika angewandt, um synergistische Effekte zu erzielen. Dass diese zu Interaktionen im Sinne einer gesteigerten Toxizität führen, ist gewollt, und diese Kombinationen sollten daher nicht zu einer Interaktionswarnung führen. Zumindest sollte der Nutzer die Möglichkeit haben, gewisse Interaktionen, im System als bekannt oder gewollt, zu markieren. Somit könnten Interaktionen, welche bisher ausschließlich theoretischer Natur sind, auf Wunsch zwar abrufbar sein, jedoch nicht regelhaft zu einer Interaktionswarnung führen.

Andererseits sollten im Rahmen der Pharmakovigilanz alle Interaktionen, die zu einer unerwünschten Wirkung geführt haben, in jedem Fall gemeldet werden, ob sie bekannt sind oder nicht. Denn die häufigste Ursache für das „under-reporting“ innerhalb der Spontanmeldesysteme ist, dass die Interaktionen von

dem behandelnden Arzt nicht als schwerwiegend und somit nicht als meldungswürdig bezeichnet werden. Daher ist die Warnung vieler bekannter Interaktionen zwar zeitaufwendig, jedoch aus Gründen der Pharmakovigilanz notwendig. Diese Interaktionen generell in CPOE Systemen abzuschalten sei, einer Untersuchung von van der Sijs et al. zur Folge, möglicherweise nicht sinnvoll, da bezüglich des Wissens und der Erfahrung im Umgang mit Arzneimittelinteraktionen große Unterschiede bei den Nutzern der Software bestehen können. Sie vermuten, dass die Akzeptanz für CPOE Systeme verbessert werden könnte, wenn sie an das Fachgebiet und die Erfahrung des Nutzers angepasst würden (van der Sijs et al. 2008).

4.3.3 Wünschenswerte zusätzliche Funktionen

Neben der Sensitivität und der Spezifität sollte eine für den praktischen Gebrauch als optimal geltende Interaktionsdatenbank noch weitere Kriterien erfüllen.

Interaktionen treffen nicht immer für die gesamte Substanzklasse zu. Beispielsweise werden Simvastatin und Lovastatin über CYP 3A4 metabolisiert. Fluvastatin wird über CYP2C9, und Pravastatin sowie auch Rosuvastatin werden nicht über das Cytochromsystem metabolisiert (Williams et al. 2002). Es wäre sinnvoll, wenn Arzneimittelinteraktionsdatenbanken anmerken, welche Wirkstoffe der Substanzklasse interagieren und welche somit eine Alternative darstellen, um Interaktionen zu vermeiden.

Die untersuchten Interaktionsdatenbanken beschreiben lediglich die Auswirkung zweier Wirkstoffe in Kombination. Es bleibt unklar, was passiert, wenn zu einer bestehenden Wirkstoffkombination noch ein zusätzlicher Wirkstoff hinzugefügt wird. Resultiert möglicherweise ein additives oder exponentielles Risiko? Diesen Aspekt untersuchte keine der berücksichtigten Datenbanken. Wenngleich das Wissen über die Pharmakokinetik es ermöglicht, das Interaktionspotential von zwei Wirkstoffen vorauszusehen, wird dies mit steigender Anzahl gleichzeitig verabreichter Wirkstoffe schwieriger und ist nicht mehr sicher zu determinieren.

Auch werden von keiner der untersuchten Arzneimittelinteraktionsdatenbanken Risiken für potentielle Interaktionen in den unterschiedlichen Altersgruppen mit berücksichtigt. „Kinder sind keine kleinen Erwachsenen“ (Abraham Jacobi 1830-1919) und stellen auf Grund der Besonderheiten in der Pharmakokinetik ein besonders Patientenkollektiv dar (vgl. Abschnitt 1.2.4). Doch die verfügbaren Informationen über Arzneimittelinteraktionen in der Pädiatrie sind rar, da zu wenige Studien zur Arzneimittelsicherheit bei Kindern durchgeführt werden (Rocchi et al. 2011). Demnach sind unter bestimmten Voraussetzungen durchgeführte Studien in unterschiedlichen Stadien der kindlichen Entwicklung notwendig, um differenzierte Informationen über die Arzneimittelsicherheit in dieser Population zu gewinnen und die Sicherheit in der Arzneimittelverordnung zu steigern. Allein die Kapazität des Cytochromsystems in den unterschiedlichen Altersgruppen differiert. So ist es möglich, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen und vermutlich auch Interaktionen existieren, die ausschließlich oder auch gar nicht im Kindesalter auftreten. Daher ist eingehende Forschung im Hinblick auf diese Faktoren wichtig, damit diese in den Interaktionsdatenbanken berücksichtigt werden können. Eine Interaktionsdatenbank speziell für pädiatrische Patienten wäre optimal, ist jedoch momentan auf Grund der schlechten Datenlage noch nicht realisierbar.

Weiterhin könnten Filter in Interaktionsprogramme implementiert werden, die bei Detektion einer Interaktion die Dosierung der Wirkstoffe und Laborparameter des Patienten mit einbeziehen. So könnte gezielt bei Patienten mit Risikofaktoren eine Warnung erfolgen, während sie bei anderen Patienten vermieden werden kann (Peng et al. 2003). Zudem ist das Auftreten einer Interaktion oft auch dosisabhängig, so dass es wünschenswert wäre, wenn Interaktionsdatenbanken die tatsächlich applizierte Dosis mit einbeziehen und somit weniger irrelevante Interaktionswarnungen folgen (Seidling et al. 2009).

4.4 Andere Strategien zur Minimierung des Risikos für schwerwiegende Arzneimittelinteraktionen

Auch wenn die Interaktionsdatenbanken ein hilfreiches Werkzeug im klinischen Alltag darstellen könnten, entbinden sie den Nutzer nicht von der Verantwortung, selbst über ein ausreichendes Wissen über potentielle Risiken

in der Arzneimittelverordnung und auch der Arzneimittelinteraktionen zu verfügen und sich in diesem Bereich weiter fortzubilden.

Weideman et al. haben die Fähigkeiten von Pharmazeuten und fortgeschrittenen Pharmaziestudenten, Interaktionen zwischen zwei Wirkstoffen ohne Hilfsmittel, wie Computerprogramme oder andere Literatur zum Thema Arzneimittelinteraktionen, also lediglich durch Analyse von Patientenakten zu erkennen, untersucht. Dabei wurden 66% der potentiellen Interaktionen korrekt erkannt. Die Autoren folgerten aus den Ergebnissen ihrer Untersuchung, dass mit der Erfahrung auch die Zuverlässigkeit in der Erkennung von potentiellen Arzneimittelinteraktionen zunimmt (Weideman et al. 1999).

An der North Eastern School of Pharmacy wurde bereits untersucht, inwiefern sich die Fähigkeit zur Differenzierung klinisch relevanter Interaktionen bei Pharmaziestudenten, die an einem Wahlfach über Arzneimittelinteraktionen teilnehmen, im Vergleich zur Kontrollgruppe, verhält. Ziel des Kurses sollte sein, die Fähigkeit zur Prävention, Detektion und Evaluation zu fördern, eine evidenzbasierte Einschätzung der klinischen Relevanz einer gegebenen Interaktion zu leisten und eine gezielte Strategie zum Management zu entwerfen. Wie zu erwarten, wiesen die Teilnehmer des Kurses signifikant bessere Fähigkeiten in den beschriebenen Bereichen auf als Pharmaziestudenten, die nicht an diesem Wahlfach teilgenommen haben (Trujillo 2009).

Da im Gegensatz zum Studium der Pharmazie, in der Humanmedizin Pharmakologie einen viel geringeren Anteil der Ausbildung beträgt, ist anzunehmen, dass Ärzten das korrekte Erkennen von Arzneimittelinteraktionen noch schwerer fallen könnte. Eine Untersuchung des South California Veterans Healthcare System“ hat gezeigt, dass nur 44% der Interaktionen von klinisch tätigen Ärzten korrekt erkannt wurden. Dabei sollen jedoch, entgegen der Erwartung, jüngere Ärzte zuverlässiger potentielle Interaktionen erkennen, als ältere, erfahrenere Kollegen. Ursächlich könnte hierfür unter anderem das Fehlen einer ausreichenden Weiterbildung auf diesem Gebiet sein (Glassmann et al. 2002).

Daher sollte schon während der Ausbildung zum Arzt ein Kurs zum Thema Arzneimittelsicherheit Bestandteil jedes Curriculums sein. Ein Grund für das „under-reporting“ von UAWs ist das Nichterkennen der Nebenwirkungen, dem durch gezielte Schulung vorgebeugt werden könnte. Auch die Nutzung von Interaktionsprogrammen sollte erlernt werden. Gerade bei der Vielzahl klinisch irrelevanter Interaktionen ist es von größter Wichtigkeit, zu erkennen, welche potentielle Interaktion tatsächlich klinisch relevant ist und welche nicht. Zudem sollten junge Ärzte von klinisch erfahreneren Kollegen profitieren können. Insgesamt verlangt das Thema Arzneimittelinteraktionen mehr Aufmerksamkeit im Stationsalltag. Die Weiterbildung in diesem Bereich sollte in Zukunft selbstverständlich sein.

Es genügt möglicherweise nicht, sich in der Herstellerinformation über potentielle Interaktionen zu informieren. Die Studiengruppe um Bergk et al. untersuchte in ihrer Studie die Vollständigkeit und den Nutzen der Produktinformation von Arzneimitteln im Bezug auf Arzneimittelinteraktionen. Unter anderem kamen sie zu dem Schluss, dass bei den von ihnen ausgewählten Wirkstoffen und den dazugehörigen Produktinformationen, 16% der klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen nicht erwähnt werden. In 51% der Fälle war die dargebotene Information im Vergleich zu anderen Quellen (Drug-Reax[®], Hansten/Horn's Drug Interactions Analysis and Management, Stockleys' Drug Interactions) als nicht ausreichend bewertet worden (Bergk et al. 2005).

Es empfiehlt sich, bei jedem Patienten ein Interaktionscheck mit Hilfe einer Interaktionsdatenbank durchzuführen, und dies am besten vor der ersten Verabreichung der Wirkstoffe. Hier bieten sich auch CPOE (Computerized Physician Order Entry) Systeme an. Bei diesen Systemen können Anordnungen für radiologische Untersuchungen, Konsile und auch die Arzneimittelverordnung (E-Prescribing) elektronisch gestellt werden. Das System weist auf Allergien hin, gibt Dosierungsempfehlungen und stellt alternative, möglicherweise auch kostengünstigere Wirkstoffe vor. Es werden Interaktionen zwischen dem Wirkstoff und der Erkrankung, Nahrungsmitteln und anderen Arzneimitteln beschrieben. Auch wird auf mögliche Anpassungen bei Leber- oder

Niereninsuffizienz oder notwendige Diagnostik im Verlauf der Behandlung mit dem Wirkstoff hingewiesen. Ziel dieser Verordnungssysteme ist ein sicherer und effektiverer Verordnungsprozess. Einige Studiengruppen haben sich bereits mit der Effektivität von CPOE Systemen beschäftigt und kamen zu dem Schluss, dass diese Systeme einen enormen Zugewinn an Sicherheit in der Therapie von Patienten darstellen können (Walsh et al. 2008, Kaushal, Barker et al. 2001, Teich et al. 2000). So kann ein CPOE System das relative Risiko eines medikamentenbezogenen Fehlers um 55-96% reduzieren (Kim et al. 2006, Potts et al. 2004, Cordero et al. 2004, Bates et al. 1998, 1999). Im Gegensatz dazu ergab eine Übersichtsarbeit der Autoren Black et al. aus dem Jahre 2011 jedoch, dass die Evidenz bezüglich eines besseren Therapieergebnisses und einer Reduktion der Medikationsfehler von E-Prescribing in Frage gestellt werden muss (Black et al. 2011).

Die Ergebnisse des Interaktionschecks sollten mit Pharmakologen diskutiert und nach klinischer Relevanz bewertet werden. Interdisziplinär kann auch das Management potentiell relevanter Interaktionen diskutiert werden. Es sollte beispielsweise geklärt werden, ob es alternative Wirkstoffe mit geringerem oder fehlendem Interaktionspotential gibt, ob zusätzliche diagnostische Maßnahmen erforderlich sind und ob eine Intervention im Sinne einer Dosisanpassung, eines Therapiewechsels oder Absetzens des Medikamentes sinnvoll ist. Auch kann eine Vergrößerung des Abstandes der Einnahme zweier Wirkstoffe gegebenenfalls das Risiko für Arzneimittelinteraktionen reduzieren. Laut Egger et al. können eine Vielzahl von Interaktionen durch klinisches und laborchemisches Monitoring oder durch Dosisreduktion in ihrer Ausprägung zumindest vermindert werden (Egger et al. 2003).

Um Arzneimittelinteraktionen im klinischen Alltag vorbeugen zu können, sollten zudem verschiedene Dinge beachtet werden: In jedem Fall muss eine genaue Medikamentenanamnese erhoben werden. Dazu gehören neben aktuell eingenommenen Medikamenten auch bereits vor einigen Tagen bis Wochen abgesetzte Medikamente. Einer Untersuchung von Dickson et al. zur Folge ist eine Beobachtungsperiode von mindestens 60 Tagen erforderlich, um neu aufgetretene Interaktionen klinisch festzustellen oder auch weitgehend

ausschließen zu können (Dickson et al. 2008). Die Zeitspanne, in der potentielle Interaktionen in Erscheinung treten, ist von den beteiligten Wirkstoffen abhängig und kann zum Beispiel bei pharmazeutischen Interaktionen nur wenige Sekunden und bei einigen pharmakokinetischen Interaktionen Tage bis Wochen betragen. Auch die Dauer der Auswirkungen einer Interaktion kann variieren. Wenn ein interagierender Wirkstoff nicht mehr verabreicht wird, kann es einige in einigen Fällen Wochen dauern, bis beispielsweise die ursprüngliche Metabolisierungsrate wieder erreicht ist (Haidar et al. 2011).

Oft werden multimorbide Patienten von Spezialisten verschiedenster Fachdisziplinen behandelt, und einige Patienten konsumieren zusätzlich auch Phytopharmaka, die ebenfalls zum Teil ein großes Interaktionspotential besitzen. Es sollte nach eventuell vorhandenen Allergien und schon aufgetretenen Nebenwirkungen und Interaktionen in der Vergangenheit gefragt werden. Zudem darf nicht vergessen werden, zu eruieren, ob innerhalb der Familie bereits Interaktionen aufgetreten sind. Da das genetische Profil bei Verwandten ersten Grades zumindest zum Teil identisch sein muss, kann eine verringerte oder auch gesteigerte Enzymaktivität, die bei einem Familienmitglied zu einer klinisch manifesten Arzneimittelinteraktion geführt hat, bei einem Anderen ebenfalls von Bedeutung sein.

Besonders bei Risikopatienten, im Hinblick auf Interaktionen, sollte die Anamnese besonders sorgfältig erhoben werden. Dabei gelten alle Patienten, die zwei oder mehr Arzneimittel einnehmen, alte Menschen, Kinder unterschiedlicher Altersklassen oder auch Patienten, die Wirkstoffe mit einem großen Potential für Interaktionen einnehmen, als Risikopatienten. Eine Interaktion, die bei der Mehrzahl an Patienten irrelevant ist, kann bei einem individuellen Patienten ernste Folgen haben (Mirosevic Skvrce et al. 2011).

4.5 Limitationen

Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde zur Interaktionsrecherche unter anderem die ifap index[®]KLINIK Datenbank genutzt, bei der zu jedem Arzneimittel einzeln die potentiellen Interaktionen abgerufen wurden. Seit Juli 2009 ist der Therapieassistent i:fox[®] in die ifap index[®]KLINIK Datenbank

integrierbar, mit der eine Interaktionsrecherche durchgeführt werden kann. Dieses System war zum Zeitpunkt der Interaktionsrecherche im Januar 2010 nicht in dem System der Uniklinik Münster verfügbar, und somit können in dieser Arbeit keine Aussagen zur Qualität und Vollständigkeit von i:fox[®] gemacht werden.

Die untersuchten Interaktionsdatenbanken werden in regelmäßigen Abständen aktualisiert. Die in dieser Untersuchung präsentierten Daten der Datenbanken sind im Januar 2010 akquiriert worden und stellen damit den Informationsstatus zu diesem Zeitpunkt dar.

Die Anzahl nicht gefundener Wirkstoffe repräsentiert die Wirkstoffe, die weder unter ihrem internationalen Freinamen, noch über den Handelsnamen primär identifiziert werden konnten. Einige Präparate wurden möglicherweise gerade in den englischsprachigen Datenbanken nicht gefunden, da der in den USA verfügbare Wirkstoff und/oder der Handelsname nicht bekannt waren (vgl. Abschnitt 4.1.4.2).

Die Einteilung in Gruppen, um Interaktionen unterschiedlicher Datenbanken mit identischen Interaktionspartnern vergleichen zu können, ist zum Teil ungenau. So ist beispielsweise nicht eindeutig determinierbar, welche Wirkstoffe bei der Bezeichnung „antineoplastische Substanzen“, der in der ifap index[®]KLINIK Datenbank verwendet wurde, gemeint ist. Die Einteilung erfolgte daher nach subjektiver Einschätzung der Zugehörigkeit der Wirkstoffe. Zudem werden von einigen Datenbanken Interaktionen für die gesamte Wirkstoffgruppe, von anderen Datenbanken den einzelnen Wirkstoff betreffende Interaktionen betrachtet. Dadurch kann es vorkommen, dass eine Interaktionsgruppe mehrere Interaktionen derselben Interaktionsdatenbank enthält (vgl. Abschnitt 2.1).

Im Hinblick darauf, dass klinisch relevante realisierte Arzneimittelinteraktionen wahrscheinlich ein eher seltenes Ereignis darstellen (vgl. Abschnitt 1.4), ist die Anzahl der untersuchten Patienten relativ klein.

Es erfolgte keine standardisierte Erfassung von unerwünschten Wirkungen bei den Patienten. Zur Detektion erfolgte eine Beurteilung, wie sie auch in der

klinischen Praxis erfolgen würde, durch Kommunikation mit den Patienten während der täglichen Visiten und durch Laboruntersuchungen. Es wurden neben den erwähnten Fällen (vgl. Abschnitt 4.2) keine zusätzlichen Untersuchungen angefertigt, um unerwünschte Wirkungen zu detektieren.

Bei der Interaktionsrecherche in der Anwendungsphase wurden nur die Medikamente, die an dem betreffenden Tag verordnet worden sind, eingegeben. Theoretisch können auch Interaktionen mit Wirkstoffen, die an einem der Tage zuvor verabreicht worden sind, auftreten. Dies wurde in dieser Untersuchung jedoch nicht mit berücksichtigt.

Mit Hilfe der Daten der Zentralapotheke, die als Datengrundlage für den ersten Teil der Dissertation genutzt wurden, sollten lediglich Unterschiede zwischen den Datenbanken verdeutlicht werden. Nicht bei allen Wirkstoffkombinationen ist es wahrscheinlich, dass sie in Realität zusammen verabreicht werden (vgl. Abschnitt 3.2.2).

4.6 Ausblick

Es stellt sich die Frage, was uns die nächsten Jahre im Bereich der CDSS (Clinical decision support systems) und allgemein im e-health Bereich erwarten wird. E-health ist in den vergangenen Jahren ein viel diskutiertes Thema gewesen. Unter dem Begriff werden verschiedene Funktionalitäten wie unter anderem die CPOE (Computerized Physician Order Entry) Systeme, CDSS (Clinical Decision Support Systems) und auch die elektronische Gesundheitskarte verstanden.

4.6.1 Entscheidungsunterstützungssysteme

Viele Entscheidungsunterstützungssysteme (Clinical decision support systems, CDSS) werden in Zukunft vermutlich individueller auf den Nutzer angepasst sein.

Eine Arbeitsgruppe aus Singapur hat eine Interaktionsdatenbank speziell für die Onkologie entwickelt und online zur Verfügung gestellt (www.oncoinformatics.com). Mit Hilfe der Datenbank können Interaktionen zwischen antineoplastischen Substanzen und sogenannter komplementärer und

alternativer Medizin sowie auch mit Substanzen, die auf das zentrale Nervensystem wirken, detektiert werden. Vorteilhaft ist hier insbesondere, dass das Management einer Interaktion innerhalb eines gewünschten Therapieschemas beschrieben wird. Zukünftig möchte die Arbeitsgruppe auch Interaktionen mit anderen Wirkstoffgruppen in der Datenbank präsentieren (Yap et al. 2010).

Um den Anforderungen an eine patientenindividuelle Berücksichtigung von Arzneimittelinteraktionen nachzukommen und somit das „alert fatigue“ zu reduzieren, haben Duke und Bolchini eine Datenbankprototypen entwickelt, in dem die Risikofaktoren des Patienten, sowie spezifische Laborparameter berücksichtigt werden. Dieses System wird von ihnen als „Context aware drug interaction model“ bezeichnet. Es soll mit einer Vielzahl unterschiedlicher Arzneimitteldatenbanken und Entscheidungsunterstützungssystemen (CDSS) kompatibel sein (Duke et al. 2011). In diesem System werden jedoch bisher, auf Grund der implementierten Informationen, keine Interaktionswarnungen unterdrückt. In Zukunft möchte die Arbeitsgruppe ihr System vor diesem Hintergrund optimieren. Theoretisch kann das System eine enorme Zeitersparnis in der klinischen Praxis bedeuten. Diese Systeme sollten jedoch nicht nur die Arbeitsabläufe effektiver gestalten, wünschenswert wäre auch eine signifikante Reduktion der Medikationsfehler. Malone et al. haben bereits untersucht, ob der Zugriff auf die medizinische Vorgeschichte eines Patienten über ein PDA basiertes System die Wahrscheinlichkeit, dass Substanzen, welche potentiell interagieren, verschrieben werden, reduzieren kann. Da nur wenig Gebrauch von dem System gemacht wurde und auch nicht von allen teilnehmenden Ärzten bei Verabreichung eines Medikamentes Updates gemacht worden sind, konnte in der Studie keine relevante Reduktion der Inzidenz potentieller Interaktionen festgestellt werden (Malone et al. 2012). Wenn die Systeme falsch genutzt werden, können sogar Medikationsfehler dadurch generiert werden.

4.6.2 Elektronische Gesundheitskarte (eGK)

Seit Oktober 2011 gilt die elektronische Gesundheitskarte als Versicherungsnachweis. Bisher werden nur die Patientenstammdaten auf der

Karte gespeichert. Sofern eine entsprechende Telematikinfrastruktur geschaffen ist, sollen in Zukunft auch behandlungsrelevante Informationen, wie zum Beispiel die aktuelle Medikation, der letzte Arztbrief und Allergien in einer auf dem Chip gespeicherten elektronischen Patientenakte verfügbar sein (Bundesministerium für Gesundheit 2011). Schon das Wissen über die vollständige Medikamentenanamnese kann möglicherweise das Auftreten von Arzneimittelinteraktionen vermindern. Durch die lückenlose Dokumentation der verabreichten Medikamente wäre es denkbar, dass zum einen die Anzahl der verabreichten Medikamente bei vielen Patienten reduziert werden könnte, da weniger Doppeltverschreibungen resultieren. Zum anderen könnte ein System entwickelt werden, welches auf der Basis der gespeicherten Informationen bei Bedarf Interaktionswarnungen generiert, wenn ein neues Medikament hinzugefügt wird. Dieses System wäre mit einem CPOE System vergleichbar, mit dem Vorteil, dass nicht nur ein Arzt über die Informationen verfügt, wenn die Informationen ebenfalls auf der Gesundheitskarte gespeichert werden. Die Informationen sollen zunächst nur auf freiwilliger Basis, nach Zustimmung durch den Karteninhaber, auf der Karte abrufbar sein. Kritiker der elektronischen Gesundheitskarte bemängeln unter anderem eine mögliche Verletzung des Datenschutzes. Auch fällt der Terminus „gläserner Patient“, als metaphorische Kritik am Datenschutz, im Rahmen der Diskussionen sehr häufig. Aus der Sorge, dass alle berechtigten Personen Zugriff auf möglicherweise sensible Daten haben, könnte resultieren, dass nur ein geringer Teil der Versicherten der Freigabe ihrer elektronischen Patientenakte zustimmt. Somit bleibt offen, ob die Einführung dieses Systems in der Zukunft eine relevante Reduktion von Arzneimittelinteraktionen bewirken kann.

Insgesamt sind E-Health Strategien kritisch zu bewerten. Die Arbeitsgruppe um Black et al. hat in einer Übersichtsarbeit alle Reviews zum Thema E-Health gesichtet und nach folgenden Kriterien untersucht: Zeitaufwand und Nutzen für die Anwender, Nutzen und Risiko für die Patienten und Kosten-Nutzen-Analyse für die betreffende Organisation. Insgesamt sind sie zu dem Ergebnis gekommen, dass eine große Diskrepanz besteht zwischen dem Benefit, dem man sich durch E-Health erhofft und den tatsächlich empirisch belegtem Nutzen. Sie kritisieren die bisher mangelhafte Evaluation, insbesondere für die

Risiken und die Kosteneffektivität dieser Technologien. Zudem stellen sie eine positive Auswirkung auf das Outcome der Patienten in Frage (Black et al. 2011).

4.7 Schlussfolgerung

Die Frage, ob Arzneimittelinteraktionsdatenbanken für den Einsatz im stationären Alltag als sinnvoll erachtet werden können, ist nicht einfach zu beantworten.

Im Hinblick auf den großen Anteil der Interaktionen, als Ursache für auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (vgl. Abschnitt 1.4), hat das Erkennen von Arzneimittelinteraktionen schon für sich einen hohen Stellenwert in der Pharmakovigilanz.

Um für die Praxis ein sinnvolles System zur Erkennung von potentiellen Arzneimittelinteraktionen darstellen zu können, müssen die Datenbanken in einigen Bereichen noch optimiert werden. Damit die Nutzer nicht eine Vielzahl an Interaktionswarnungen unbeachtet lassen, sollte es möglich sein, nur klinisch relevante Interaktionen anzuzeigen. Dies wiederum erfordert eine verstärkte Forschung auf dem Gebiet der Arzneimittelinteraktionen und eine erhöhte Aufmerksamkeit bezüglich Interaktionen im klinischen Alltag, um sie auch als solche zu erkennen. Für viele klinisch tätige Ärzte scheint es schwierig zu sein, selbst zwischen Wirkstoffen, bei denen das Interaktionspotential gut dokumentiert ist, dieses ohne Zuhilfenahme von Arzneimittelinteraktionsdatenbanken zu erkennen (Ko et al. 2008).

Insbesondere Patienten der pädiatrischen Onkologie stellen ein Risikokollektiv für Arzneimittelinteraktionen dar. Zum einen durch die im Vergleich zum Erwachsenenalter veränderten pharmakokinetischen Eigenschaften, zum anderen durch die Verabreichung einer Vielzahl unterschiedlicher Medikamente meist geringer therapeutischer Breite. Vor diesem Hintergrund ist es gerade für einen klinisch unerfahrenen Arzt nicht möglich, das Interaktionspotential angemessen zu beurteilen. Durch die computergestützte Recherche von Interaktionen mittels automatisierter Interaktionssoftware kann die Fähigkeit,

klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen zu erkennen, möglicherweise signifikant verbessert werden (Glassmann et al. 2002).

Arzneimittelinteraktionsdatenbanken können diesbezüglich eine hilfreiche Ergänzung im klinischen Alltag sein. Jedoch sind klinisches sowie pharmakologisches Grundwissen und Erfahrung sowie das Wissen über patientenbezogene Einflussfaktoren unverzichtbar, um klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen zu erkennen und schwerwiegenden Folgen für den Patienten vorzubeugen. Der klinisch tätige Arzt muss mit einem Maximum an aktuellen Informationen eine Einschätzung der klinischen Relevanz einer potentiellen Interaktion, bezogen auf den Patienten, den er behandelt, leisten können. Dafür ist es wichtig, dass Interaktionsdatenbanken die aktuellsten Referenzen zur Bestätigung der Evidenz einer Interaktion in kompakter, gut verständlicher Form präsentieren. Eine Einschätzung der Signifikanz und der Evidenz der Interaktion sind hierfür von großer Bedeutung. In dieser Studie erfüllten die Lexi-Interact[®] und die Drug Interaction Facts[®] Datenbank am ehesten diese Kriterien. In Anbetracht der anderen Kriterien kann Drug Interaction Facts[®] zum Zeitpunkt der Untersuchung, für die Interaktionsrecherche als am besten geeignetes Computersystem angesehen werden (vgl. Abschnitt 3.1.12).

Es werden von den Datenbanken sehr viele irrelevante Interaktionen präsentiert. Die geringe Sensitivität und Spezifität erfordern noch weiterer Verbesserung der Datenbanken, damit sie im klinischen Umfeld sinnvolle Systeme zur Detektion von Arzneimittelinteraktionen darstellen können (Vonbach et al. 2008, Abarca et al. 2006, Perkins et al. 2006). Die fehlende Standardisierung im Bezug auf den Schweregrad und die Signifikanz von Interaktionen, die mangelnde Datenlage und die Individualität jedes Patienten stellen die Herausgeber der Softwaresysteme vor große Herausforderungen.

In der Anwendungsphase ist möglicherweise eine klinisch manifeste unerwünschte Arzneimittelwirkung als Folge einer potentiellen Arzneimittelinteraktion aufgetreten, wenn angenommen wird, dass die unerwünschte Wirkung Folge der Medikamentenkombination gewesen ist, und nicht der alleinigen Verabreichung einer der Wirkstoffe (vgl. Abschnitt 4.2)

Diese wurde nur von der Lexi-Interact[®] und der Drug-Reax[®] Datenbank detektiert. Es stellt sich die Frage, ob eine zeitaufwändige Interaktionsrecherche überhaupt sinnvoll ist, wenn, so wie in diesem Fall, nur sehr selten eine unerwünschte Wirkung resultiert und im Zweifel die Datenbank die genutzt wird, diese Interaktion gar nicht als solche detektiert. Es ist schwierig, zu sagen, ob dies tatsächlich die einzige klinisch relevante Interaktion gewesen ist. Streng genommen kann eine potentielle Interaktion die zusätzlicher Interventionen wie Blutdruckmessungen oder auch die mehrfache Ableitung eines EKGs bedarf als klinisch relevant bezeichnet werden (vgl. Abschnitt 4.3.2).

Da aber jede unerwünschte Wirkung in Folge einer Arzneimittelinteraktion potentiell vermeidbar ist, und Arzneimittelinteraktionen sogar tödliche Folgen haben können, ist der Nutzen für jeden Patienten, der vor den Folgen der Arzneimittelinteraktion bewahrt wird, unumstritten. Viel eher als die Frage, ob eine Interaktionsdatenbank genutzt werden muss, sollte diskutiert werden, welche und wie.

Das Bewusstsein, dass ein Großteil der unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf Arzneimittelinteraktionen zurückzuführen sein könnte (vgl. Abschnitt 1.4), sollte in Zukunft dazu beitragen, dass Interaktionen auch als solche erkannt und gemeldet werden. So können die Nutzer selber dazu beitragen, dass die Spezifität der Systeme und deren Handhabung verbessert werden.

Nur durch kontinuierliche Forschung auf dem Gebiet der Arzneimittelinteraktionen, Standardisierung der Kriterien zur Bewertung des Schweregrades und der Signifikanz haben die Hersteller der Interaktionsdatenbanken die Möglichkeit, die Sensitivität und Spezifität zu steigern und möglichst alle relevanten Interaktionen zu detektieren, ohne dabei schwerwiegende Interaktionen zu verpassen oder zu viele irrelevante Interaktionen zu präsentieren. Die Sicherheit bei der Nutzung von Arzneimitteln kann nur dann gesteigert werden, wenn sich die verschreibenden Ärzte der Risiken bewusst sind und über die Fachkompetenz verfügen, die Risiken im klinischen Kontext richtig einzuschätzen. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen müssen in Zukunft zuverlässiger erkannt, und richtig zugeordnet werden.

Interaktionsdatenbanken können helfen, Interaktionen als solche zu erkennen und sie nicht als unerwünschte Arzneimittelwirkung zu verkennen. Somit sollte zumindest bei Auftreten einer unerwünschten Wirkung eine Interaktionsrecherche obligatorisch sein. Die Bewertung der potentiellen Interaktionen sollte bei Bedarf interdisziplinär mit Pharmakologen diskutiert werden, um für den individuellen Patienten die beste Entscheidung treffen zu können. Auf der Station für pädiatrische Hämatologie und Onkologie an der Universitätsklinik Münster wird dieses Konzept zum Teil bereits seit einigen Jahren verfolgt. Dort erfolgt mindestens einmal in der Woche eine Visite zusammen mit einem Pharmakologen. Es werden stichprobenartig Interaktionsrecherchen durchgeführt und mit den Kollegen diskutiert.

Im stationären Alltag scheint eine Interaktionsrecherche für jeden Patienten bei Verordnung eines zusätzlichen Wirkstoffes wenig praktikabel, da der Nutzen einer Interaktionswarnung, auf Grund der fehlenden klinischen Relevanz vieler generierter Interaktionswarnungen, momentan noch nicht den Aufwand rechtfertigen kann. Viel wichtiger ist es sich des Vorhandenseins von Arzneimittelinteraktionen bewusst zu sein und ein Grundverständnis dafür zu entwickeln. Besonders bei potentiell interaktionsbelasteten Wirkstoffen (vgl. Abschnitt 3.1.8) sollte bei Verabreichung eines neuen Medikamentes eine Interaktionsrecherche durchgeführt werden.

Momentan können Arzneimittelinteraktionsdatenbanken den Anforderungen der Nutzer noch nicht gerecht werden. Es steht außer Frage, dass die Ergebnisse der Interaktionsrecherche zurzeit noch nicht einen ausreichenden Anspruch an Sensitivität und Spezifität erfüllen. Die Interaktionsrecherche ist sehr zeitaufwändig, wenig effektiv und scheint noch nicht in Relation zu dem Nutzen zu stehen. Die Datenbanken detektieren viele irrelevante Interaktionen, verfügen nicht über Informationen speziell für pädiatrische Patienten und bedürfen auch bezüglich einiger anderer Punkte noch Verbesserungen, jedoch existiert momentan keine sinnvolle Alternative. Daher besitzen Arzneimittelinteraktionsdatenbanken in der Hand eines erfahrenen Anwenders im Sinne eines Screeningtools klinische Relevanz. Die Übertragung der Informationen auf den klinischen Kontext und die Bewertung der

patientenindividuellen klinischen Relevanz muss jedoch durch den Nutzer selbst erfolgen.

V. Literaturverzeichnis

1. Aagaard L, Hansen E (2011) Prescribing of medicines in the Danish paediatric population outwith the licensed age group. Characteristics of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 May;71(5):751-7
2. Abarca J, Colon L, Wang V, Malone D, Murphy J, Armstrong E (2006) Evaluation of the Performance of Drug-Drug Interaction Screening Software in Community and Hospital. *J Manag Care Pharm*. 2006 Jun;12(5):383-9
3. Abarca J, Malone D, Armstrong E, Grizzle A, Hansten P, van Bergen R, Lipton R (2004) Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2004 Mar-Apr;44(2):136-41
4. Agunod M, Yamaguchi N, Lopez R, Luhby A, Glas.s G (1969) Correlative study of hydrochloric acid, pepsin, and intrinsic factor secretion in newborns and infants. *Am J Dig Dis*. 1969 Jun;14(6):400-14
5. Akici A, Oktay S (2007) Rational pharmacotherapy and pharmacovigilance. *Curr Drug Saf*. 2007 Jan;2(1):65-9
6. Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Bégaud B, Moride Y, Vega T, Martín Arias L (1998) Under-reporting of adverse drug reactions Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998 Aug;54(6):483-8
7. Arzneimittelkomission der Deutschen Ärzteschaft (2005) Pharmakovigilanz. Empfehlungen zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch die Ärzteschaft. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2005;32
8. Astrand B (2009) Avoiding Drug-Drug Interactions. *Chemotherapy*. 2009;55(4):215-20
9. Astrand B, Astrand E, Antonov K, Petersson G (2006) Detection of potential drug interactions. A model for a national pharmacy register. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006 Sep;62(9):749-56
10. Astrand E, Astrand B, Antonov K, Petersson G (2007) Potential drug interactions during a three-decade study period. A cross-sectional study of a prescription register. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Sep;63(9):851-9
11. Barron M, Pencharz P (2008) Nutritional issues in infants with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Dec;49(7 Suppl):1093-6
12. Barrons R (2004) Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. *Am J Health Syst Pharm*. 2004 Feb 15;61(4):380-5
13. Bates D, Cullen D, Laird N, Petersen L, Small S, Servi D, Laffel G, Sweitzer B, Shea B, Hallisey R (1995) Incidence of Adverse Drug Events and Potential Adverse Drug Events. Implications for Prevention. *JAMA*. 1995 Jul 5;274(1):29-34

14. Bates D, Leape L, Cullen D (1998) Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *JAMA*. 1998 Oct 21;280(15):1311-6
15. Bates D, Teich J, Lee J, Seger D, Kuperman G, Ma'Luf N, Boyle D, Leape L (1999) The Impact of Computerized Physician Order Entry on Medication Error Prevention. *J Am Med Inform Assoc*. 1999 Jul–Aug; 6(4): 313–321
16. Becker M, Caspers P, Kallewaard M, Bruinink R, Kylstra N, Heisterkamp S, de Valk V, van der Veen A, Stricker B (2007) Determinants of potential drug–drug interaction associated dispensing in community pharmacies in the Netherlands. *Pharm World Sci* (2007) 29:51–57
17. Beijnen J, Schellens J (2004) Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol*. 2004 Aug;5(8):489-96
18. Benet L, Hoener B (2002) Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Mar;71(3):115-21
19. Bergk V, Gasse C, Rothenbacher D, Loew M, Brenner , Haefeli W (2004) Drug interactions in primary care: impact of a new algorithm on risk determination. *Clin Pharmacol Ther* 2004 Jul; 76: 85-96
20. Bergk V, Haefeli W, Gasse C, Brenner H, Martin-Facklam M (2005) Information deficits in the summary of product characteristics preclude an optimal management of drug interactions. A comparison with evidence from the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Jul;61(5-6):327-35
21. Bertoli R, Bissig M, Caronzolo D, Odorico M, Pons M, Bernasconi E (2010) Assessment of potential drug-drug interactions at hospital discharge. *Swiss Med Wkly*. 2010 Jul 15;140:w13043
22. Bibi Z (2008) Role of cytochrome P450 in drug interactions. *Nutr Metab (Lond)*. 2008 Oct 18;5:27
23. Bjerrum L, Andersen M, Petersen G, Kragstrup J (2003) Exposure to potential drug interactions in primary health care. *Scand J Prim Health Care*. 2003 Sep;21(3):153-8
24. Black A, Car J, Pagliari C, Anandan C, Cresswell K, Bokun T, McKinstry B, Procter R, Majeed A, Sheikh A (2011) The impact of eHealth on the quality and safety of health care: a systematic overview. *PLoS Med*. 2011 Jan 18;8(1):e1000387
25. Blix H, Viktil K, Moger T, Reikvam A (2008) Identification of drug interactions in hospitals. Computerized screening vs. Bedside recording. *J Clin Pharm Ther*. 2008 Apr;33(2):131-9
26. Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M (2005) Drug-drug interactions in oncology. Why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005 Aug;55(2):117-42

27. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T (2001) Fatal adverse drug events. The paradox of drug treatment. *J Intern Med.* 2001 Oct;250(4):327-41
28. Bundesministerium für Gesundheit (2011). Allgemeine Informationen zur Einführung der elektronischen Gesundheitskarte. <http://www.bmg.bund.de/krankenversicherung/elektronische-gesundheitskarte/allgemeine-informationen-egk.html>. (abgerufen am 16. Februar 2012)
29. Butterfaß-Bahloul T, Boos J (2007) Arzneimittelsicherheit in der Kinderonkologie. Der Beitrag der Therapiestudien zur Pharmakovigilanz. *Monatsschr Kinderheilkd* 2007;155:716–723
30. Caggiano V, Weiss R, Rickert T, Linde-Zwirble W (2005) Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer.* 2005 May 1;103(9):1916-24
31. Ceci A, Felisi M, Catapano M, Baiardi P, Cipollina L, Ravera S, Bagnulo S, Reggio R, Rondini G (2002) Medicines for children licensed by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002 Nov;58(8):495-500
32. Chao S, Maibach H (2005) Lack of drug interaction conformity in commonly used drug compendia for selected at-risk dermatologic drugs. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(2):105-11
33. Choonara I (1994) Percutaneous drug absorption and administration. *Arch Dis Child.* 1994 Sep;71(2):F73-4
34. Chui M, Rupp M (2000) Evaluation of Online Prospective DUR Programs in Community Pharmacy Practice. *J Managed Care Pharm* 2000: 27-32
35. Conroy S (2011) Association between licence status and medication errors. *Arch Dis Child.* 2011 Mar;96(3):305-6
36. Conroy S, Newman C, Gudka S (2003) Unlicensed and off label drug use in acute lymphoblastic leukaemia and other malignancies in children. *Ann Oncol.* 2003 Jan;14(1):42-7
37. Cordero L, Kuehn K, Kumar R, Mekhjian H (2004) Impact of Computerized Physician Order Entry on Clinical Practice in a Newborn Intensive Care Unit. *J Perinatol.* 2004 Feb;24(2):88-93
38. Creutzig U, Henze G (2003, zuletzt aktualisiert 09/2010) Grundlagen der Therapie von Tumoren und malignen Systemerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-001.html> (letzter Zugriff 20.Mai 2012)
39. Dainesi S (2005) Pharmacovigilance. More than ever, an overall responsibility. *Clinics (Sao Paulo).* 2005 Aug;60(4):267-70
40. Das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union (2001) Richtlinie 2001/83/EG. Zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. <Http://europa.eu> (letzter Zugriff 20.Mai 2012)

41. Das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union (2004) Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur. <http://europa.eu> (letzter Zugriff 20.Mai 2012)
42. Das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union (2006) Verordnung (EG) Nr. 1901/2006. Über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. <http://eur-ex.europa.eu> (letzter Zugriff 20.Mai 2012)
43. Das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union (2010) Richtlinie 2010/84/EU. Zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Pharmakovigilanz. <http://eur-lex.europa.eu> (letzter Zugriff 20.Mai 2012)
44. Davies E, Green C, Taylor S, Williamson P, Mottram D, Pirmohamed M (2009) Adverse drug reactions in hospital inpatients. A prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*. 2009;4(2):e4439
45. Dickson M, Bramley T, Kozma C, Doshi D, Rupnow M (2008) Potential drug-drug interactions with antiepileptic drugs in Medicaid recipients. *Am J Hlth Syst Pharmacy* 2008; 65:1720-1726
46. Dietrich C, Geier A, Oude Elferink R (2003) ABC of oral bioavailability. Transporters as gatekeepers in the gut. *Gut*. 2003 Dec;52(12):1788-95
47. dos Santos D, Coelho H (2006) Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006 Sep;15(9):635-40
48. DRUGDEX® System [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. Updated periodically (letzter Zugriff Januar 2010)
49. Duke J, Bolchini D (2011) A successful model and visual design for creating context-aware drug-drug interaction alerts. *AMIA Annu Symp Proc*. 2011;2011:339-48
50. Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T, Svaar H, Sandvik L (2002) Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch Intern Med*. 2001 Oct 22;161(19):2317-23
51. Edwards I, Aronson J (2000) Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000 Oct 7;356
52. Egger S, Drewe J, Schlienger R (2003) Potential drug–drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol* (2003) 58: 773–778
53. European Medicines Agency (2006-2008) Pediatric needs. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000096.jsp&mid=WC0b01ac05800260a1 (letzter Zugriff 20.Mai 2012)

54. European Medicines Agency (2007) Guideline on conduct of Pharmacovigilance for medicines used by the pediatric population. [Http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003764.pdf) (letzter Zugriff 20.Mai 2012)
55. European Medicines Agency (2010) Guideline on the Investigation of Drug Interactions. http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500090112.europa.eu/ema(letzter Zugriff 20.Mai 2012)
56. European Medicines Agency. Eudravigilance. Pharmacovigilance in the European Economic Area. [Http://eudravigilance.ema.europa.eu/highres.htm](http://eudravigilance.ema.europa.eu/highres.htm) (letzter Zugriff 20.Mai 2011)
57. Evans W, Relling M (1999) Pharmacogenomics. Translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*. 1999 Oct 15;286(5439):487-91
58. Fachinformation Ambisome® 2012. Gilead Sciences, Inc. P13-14
59. Fachinformation Ampho-Moronal® Suspension(2011). Dermapharm.
60. Facts & Comparisons® eAnswers [online]. St. Louis, MO: Wolters Kluwer Health, Inc; March 2005.(letzter Zugriff Januar 2010)
61. Feely J, Barry M (2005) Adverse drug interaction. *Clin Med*. 2005 Jan-Feb;5(1):19-22
62. Flockhardt D, Honig P, Yasuda S, Rosebraugh C (2009) Preventable adverse drug reactions. A focus on drug interactions. www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm110632.htm
63. Fuhr U (2008) Improvement in the handling of drug-drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008 Feb;64(2):167-71
64. Fulda T, Valuck R, Zanden J, Parker S, Byrns P (2006) Disagreement among drug compendia on inclusion and rating of drug– drug interactions. *Curr Ther Res*. 2000 Aug;61(8): 540-548
65. Gagne J, Maio V, Rabinowitz C (2008) Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. *J Clin Pharm Ther*. 2008 Apr;33(2):141-51
66. Glassmann P, Simon B, Belperio P, Lanto A (2002) Improving recognition of druginteractions. Benefits and barriers to using automated drug alerts. *Med Care*. 2002 Dec;40(12):1161-71
67. Glintborg B, Andersen S, Dalho? K (2005) Drug-drug interactions among recently hospitalised patients – frequent but mostly clinically insignificant. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Oct;61(9):675-81
68. Gosch M, Roller R (2010) Multiple drug therapy - a challenge for an aging society. *Wien Med Wochenschr*. 2010 Jun;160(11-12):261-3

69. Gottesman M, Fojo T, Bates S (2002) Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nat Rev Cancer*. 2002 Jan;2(1):48-58
70. Gottesmann M, Pastan I (1993) Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Annu Rev Biochem*. 1993;62:385-427
71. Gupta M, Brans Y (1978) Gastric retention in neonates. *Pediatrics* 62(1), 26-29 (1978)
72. Haidar C, Jeha S (2011) Drug interactions in childhood cancer. *Lancet Oncol*. 2011 Jan;12(1):92-9
73. Hansten P, Hazlet T, Horn J (2001) ORCA: OpeRational ClassificAtion of drug interactions. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. Mar-Apr 2001;41(2):161-165.
74. Hines R (2008) The ontogeny of drug metabolism enzymes and implications for adverse drug events. *Pharmacol Ther*. 2008 May;118(2):250-67
75. Holdsworth M, Fichtl R, Behta M, Raisch D, Mendez-Rico E, Adams A, Greifer M, Bostwick S, Greenwald B (2003) Incidence and impact of adverse drug events in pediatric inpatients. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003 Jan;157(1):60-5
76. Horn J, Hansten P (2004) Drug Interaction Classification Systems. www.pharmacytimes.com
77. Hu T, Hayton W (2011) Architecture of the drug-drug interaction network. *J Clin Pharm Ther*. 2011 Apr;36(2):135-43
78. Huang S, Lesko L (2004) Drug-drug, drug-dietary supplement, and drug-citrus fruit and other food interactions. What have we learned? *J Clin Pharmacol*. 2004 Jun;44(6):559-69
79. Hudelson M, Ketkar N, Holder L, Carlson T, Cheng C, Waldher B, Jones J (2008) High confidence predictions of drug-drug interactions. Predicting affinities for cytochrome P450 2C9 with multiple computational methods. *J Med Chem*. 2008 Feb 14;51(3):648-54
80. ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH (2010) www.ifap.de (letzter Zugriff Januar 2010)
81. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M (2001) Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients. A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Jul;52(1):77-83.
82. Ingelman-Sundberg M (2001) Pharmacogenetics. An opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med*. 2001 Sep;250(3):186-200
83. Ingelman-Sundberg M (2004) Human drug metabolising cytochrome P450 enzymes. Properties and polymorphisms. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2004 Jan;369(1):89-104

84. Ingelman-Sundberg M (2005) Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J.* 2005;5(1):6-13
85. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan R (1999) Polymorphic human cytochrome P450 enzymes. An opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci.* 1999 Aug;20(8):342-9
86. Ingelman-Sundberg M, Rodriguez-Antona C (2005) Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes. Implications for a safer and more effective drug therapy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2005 Aug 29;360(1460):1563-70
87. Ito K, Brown H, Huston B (2004) Database analyses for the prediction of in vivo drug-drug interactions from in vitro data. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Apr;57(4):473-86
88. Jansman F, Reyners A, van Roon E, Smorenburg C, Helgason H, le Comte M, Wensveen B, van den Tweel A, de Blois M, Kwee W, Kerremans A, Brouwers J (2011) Consensus-based evaluation of clinical significance and management of anticancer drug interactions. *Clin Ther.* 2011 Mar;33(3):305-14
89. Johnson J, Bootman J (1995) Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med.* 1995 Oct 9;155(18):1949-56
90. Kato M, Shitara Y, Sato H, Yoshisue K, Hirano M, Ikeda T, Sugiyama Y (2008) The quantitative prediction of CYP-mediated drug interaction by physiologically based pharmacokinetic modeling. *Pharm Res.* 2008 Aug;25(8):1891-901
91. Kaushal R, Barker K, Bates D (2001) How can information technology improve patient safety and reduce medication errors in children's health care? *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001 Sep;155(9):1002-7
92. Kaushal R, Bates D, Landrigan C (2001) Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA.* 2001 Apr 25;285(16):2114-20
93. Kearns G (1995) Pharmacogenetics and development. Are infants and children at increased risk for adverse outcomes? *Curr Opin Pediatr.* 1995 Apr;7(2):220-33
94. Kearns G, Abdel-Rahman S, Alander S, Blowey D, Leeder J, Kauffman R (2003) Developmental Pharmacology —Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. *N Engl J Med.* 2003 Sep 18;349(12):1157-67
95. Khan A, Sheikh M, Intekhab K (2006) Pre-existing malnutrition and treatment outcome in children with acute lymphoblastic leukaemia. *J Pak Med Assoc.* 2006 Apr;56(4):171-3
96. Kim G, Chen A, Arceci R, Mitchell S, Kokoszka K, Daniel D, Lehmann C (2006) Error reduction in pediatric chemotherapy. Computerized order entry and failure modes and effects analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006 May;160(5):495-8

97. Kivisto K, Niemi M, Fromm M (2004) Functional interaction of intestinal CYP3A4 and P-glycoprotein. *Fundam Clin Pharmacol.* 2004 Dec;18(6):621-6
98. Ko Y, Malone D, Skrepnek G, Armstrong E, Murphy J, Abarca J, Rehfeld R, Reel S, Woosley R (2008) Prescribers' knowledge of and sources of information for potential drug-drug interactions. A postal survey of US prescribers. *Drug Saf.* 2008;31(6):525-36
99. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Dreive J, Krahenbühl S (2007) Drug related problems in hospital. A review of the recent literature. *Drug Safety*, Volume 30, Number 5, 2007, pp. 379-407(29)
100. Kuhlmann J, Mück W (2001) Clinical-pharmacological strategies to assess drug interaction potential during drug development. *Drug Saf.* 2001;24(10):715-25
101. Lam M, McCart G, Tsourounis C (2003) An assessment of Free, online Drug-Drug Interaction Screening Programs (DSPs). *Hospital Pharmacy* 2003, vol. 38, no7, pp. 662-668
102. Lazarou J, Pomeranz B, Corey P (1998) Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients – a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998 Apr 15;279(15):1200-5
103. Lee M, Ayanoglu E, Gong L (2006) Drug-induced changes in P450 enzyme expression at the gene expression level. A new dimension to the analysis of drug-drug interactions.
104. Leeder J, Pearce R, Gaedigk A, Modak A, Rosen D (2008) Evaluation of a [¹³ C]-Dextromethorphan BreathTest to Assess CYP2D6 Phenotype. *J Clin Pharmacol.* 2008 48: 1041
105. Leone R, Magro L, Moretti U, Cutroneo P, Moschini M, Motola D, Tuccori M, Conforti A (2010) Identifying adverse drug reactions associated with drug-drug interactions. Data mining of a spontaneous reporting database in Italy. *Drug Saf.* 2010 Aug 1;33(8):667-75
106. Leopold A, Wilson S, Weaver J, Moursi A (2002) Pharmacokinetics of lidocaine delivered from a transmucosal patch in children. *Anesth Prog.* 2002 Summer;49(3):82-7
107. Leukuta S, Vlase L (2006) Pharmacokinetics and Metabolic Drug Interactions. *Curr Clin Pharmacol.* 2006 Jan;1(1):5-20
108. Lexi-Comp Online® Lexi-Interact® Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc.; January 29, 2011 (letzter Zugriff Januar 2010)
109. Magnus D, Rodgers S, Avery A (2002) GPs' views on computerized drug interaction alerts. Questionnaire survey. *J Clin Pharm Ther.* 2002 Oct;27(5):377-82
110. Mahmood M, Malone D, Skrepnek G, Abarca J, Armstrong E, Murphy J, Grizzle A, Ko Y, Whoosley R (2007) Potential drug-drug interactions within Veterans Affairs medical centers. *Am J Health Syst Pharm.* 2007 Jul 15;64(14):1500-5

111. Malone D, Abarca J, Hansten P, Grizzle A, Armstrong E, van Bergen R, Duncan-Edgar B, Solomon S, Lipton R (2004) Identification of serious drug– drug interactions. Results of the partnership to prevent drug– drug interactions. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2004 Mar-Apr;44(2):142-51
112. Malone D, Saverno K (2012) Evaluation of a wireless handheld medication management device in the prevention of drug-drug interactions in a medicaid population. *J Manag Care Pharm*. 2012 Jan;18(1):33-45.
113. Martínez-Mir I, García-López M, Palop V, Ferrer J, Rubio E, Morales-Olivas F (1999) A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 June; 47(6): 681–688
114. McLeod H (1997) Therapeutic drug monitoring opportunities in cancer therapy. *Pharmacol Ther*. 1997;74(1):39-54
115. McLeod H (1998) Clinically relevant drug-drug interactions in oncology. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 Jun;45(6):539-44
116. Miranda V, Fede A, Nobuo M, Ayres V, Giglio A, Miranda M, Riechelmann R (2011) Adverse Drug Reactions and Drug Interactions as Causes of Hospital Admission in Oncology. *J Pain Symptom Manage*. 2011 Mar 29.
117. Mirosevic Skvrce N, Macolic Sarinic V, Mucalo I, Krnic D, Bozina N, Tomic S (2011) Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study. *Croat Med J*. 2011 Oct 15;52(5):604-14
118. Mitchell A, Lacouture P, Sheehan J, Kauffman R, Shapiro S (1988) Adverse drug reactions in children leading to hospital admission. *Pediatrics*. 1988 Jul;82(1):24-9.
119. Moazam F, Kirby W, Rodgers B, McGuigan J (1984) Physiology of serum gastrin production in neonates and infants. *Ann Surg*. 1984 April; 199(4): 389–392
120. Monane M, Matthias D, Nagle B, Kelly M (1998) Improving Prescribing Patterns for the Elderly Through an Online Drug Utilization Review Intervention. A System Linking the Physician, Pharmacist, and Computer. *JAMA*. 1998 Oct 14;280(14):1249-52
121. Moride Y, Haramburu H, Requejo A, Bégaud B (1997) Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43: 177–181
122. Mosby T, Day S, Challinor J, Hernández A, García J, Velásquez S (2008) Nutritional issues in pediatric oncology. An international collaboration between the Central American nurses cooperative group and U.S.-based dietary and nursing experts. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Jun;50(6):1298-300

123. Moura C, Acurcio F, Belo N (2009) Drug-Drug Interactions Associated with Length of Stay and Cost of Hospitalization. *J Pharm Pharm Sci.* 12(3):266-72
124. Murry D, Riva L, Poplack D (1998) Impact of nutrition on pharmacokinetics of anti-neoplastic agents. *Int J Cancer Suppl.* 1998;11:48-51
125. Napoleone E (2010) Children and ADRs (Adverse Drug Reactions). *Ital J Pediatr.* 2010 Jan 15;36:4
126. Nebert D, Zhang G, Vesell E (2008) From human genetics and genomics to pharmacogenetics and pharmacogenomics. Past lessons, future directions. *Drug Metab Rev.* 2008;40(2):187-224
127. Nightingale P, Adu D, Richards N, Peters M (2000) Implementation of rules based computerised bedside prescribing and administration. Intervention study. *BMJ.* 2000 Mar 18;320(7237):750-3
128. Noren G, Sundberg R, Bate A, Edwards I (2008) A statistical methodology for drug-drug interaction surveillance. *Stat Med.* 2008 Jul 20;27(16):3057-70
129. Obach R, Walsky R, Venkatakrishnan K (2006) Mechanism-based inactivation of human cytochrome P450 enzymes. Strategies for diagnosis and drug-drug interaction risk assessment. *Xenobiotica.* 2007 Oct-Nov;37(10-11):1225-56
130. Olvey E, Clauschee S, Malone D (2009) Comparison of Critical Drug–Drug Interaction Listings. The Department of Veterans Affairs Medical System and Standard Reference Compendia. *Clin Pharmacol Ther.* 2010 Jan;87(1):48-51
131. Pal D, Mira A (2006) MDR- and CYP3A4-mediated drug-drug interactions. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2006 Sep;1(3):323-39
132. Pelkonen O, Turpeinen M, Hakkola J, Honkakoski P, Hukkanen J, Raunio H (2008) Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes. Current status. *Arch Toxicol.* 2008 Oct;82(10):667-715
133. Peng C, Glassman P, Marks I, Fowler C, Castiglione B, Good C (2003) Retrospective drug utilization review. Incidence of clinically relevant potential drug-drug interactions in a large ambulatory population. *J Manag Care Pharm.* 2003 Nov-Dec;9(6):513-22
134. Penzak S, Busse K, Robertson S, Formentini E, Alfaro R, Davey R (2008) Limitations of using a single postdose midazolam concentration to predict CYP3A-mediated drug interactions. *J Clin Pharmacol.* 2008 Jun;48(6):671-80
135. Peral Aguirregoitia J, Lertxundi Etxebarria U, Martínez Bengoechea M, Mora Atorrasagasti O, Franco Lamela E, Gabilondo Zelaia I (2007) Prospective assessment of drug interactions in hospitalized patients using a computer programme. *Farm Hosp.* 2007 Mar-Apr;31(2):93-100

136. Perkins N, Murphy J, Malone D, Armstrong E (2006) Performance of drug-drug interaction software for personal digital assistants. *Ann Pharmacother.* 2006 May;40(5):850-5
137. Pirlich M, Schwenk A, Müller M (2003) DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Ernährungsstatus. *Aktuel Ernaehr Med* 2003; 28, Supplement 1: 510-525
138. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott A, Walley T (2004) Adverse drug reactions as a cause of admission to hospital. Prospective analysis of 18820 patients. *Br Med J* 329(7456):15–19
139. Potts A, Barr F, Gregory D, Wright L, Patel N (2004) Computerized Physician Order Entry and Medication Errors in a Pediatric Critical Care Unit. *Pediatrics.* 2004 Jan;113(1 Pt 1):59-63
140. Produktinformation octenisept® Lösung zur Wund- und Schleimhautdesinfektion. (2009) Schülke&Mayr
141. Rascher W (2007) Pharmakovigilanz. *Monatsschr Kinderheilkd* 2007;155:689–691
142. Ray S, Pramanik J, Bhattacharyya M, Todi S (2011) Prospective observational evaluation of incidences and implications of drug-drug interactions induced adverse drug reactions in critically ill patients. *Indian J Pharm Sci.* 2010 Nov;72(6):787-92
143. Riechelmann R, Moreira F, Smaletz O, Saad E (2005) Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2005 Sep;56(3):286-90
144. Riechelmann R, Saad E (2006) A systematic review on drug interactions in oncology. *Cancer Invest.* 2006 Nov;24(7):704-12
145. Riechelmann R, Tannock I, Wang L, Saad E, Taback N, Krzyzanowska M (2007) Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Apr 18;99(8):592-600
146. Riechelmann R, Zimmermann C, Chin S, Wang L, Carroll A, Zarinehbab S, Krzyzanowska M (2008) Potential Drug Interactions in Cancer Patients Receiving Supportive Care Exclusively. *J Pain Symptom Manage.* 2008 May;35(5):535-43
147. Rocchi F, Tomasi P (2011) The development of medicines for children. *Pharmacol Res.* 2011 Sep;64(3):169-75
148. Rodríguez-Terol A, Caraballo M, Palma D, Santos-Ramos B, Molina T, Desongles T, Aguilar (2009) Quality of interaction database management systems. *Farm Hosp.* 2009 May-Jun;33(3):134-46
149. Saverno K, Malone D, Kurowsky J (2009) Pharmacy Students' Ability to Identify Potential Drug-Drug Interactions. *Am J Pharm Educ.* 2009 Apr 7;73(2):27
150. Scripture C, Figg W (2006) Drug interactions in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2006 Jul;6(7):546-58

151. Seidling H, Storch C, Bertsche T, Senger C, Kaltschmidt J, Walter-Sack I, Haefeli W (2009) Successful strategy to improve the specificity of electronic statin–drug interaction alerts. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009 Nov;65(11):1149-57
152. Singh B, Malhotra B (2004) Effects of food on the clinical pharmacokinetics of anticancer agents. Underlying mechanisms and implications for oral chemotherapy. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(15):1127-56
153. Star K (2011) Detecting Unexpected Adverse Drug Reactions in Children. *Pediatr Drugs* 2011; 13 (2): 71-73
154. Strandell J, Wahlin S (2011) Pharmacodynamic and pharmacokinetic drug interactions reported to VigiBase, the WHO global individual case safety report database. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011 Jun;67(6):633-41
155. Tachibana T, Kato M, Watanabe T, Mitsui T, Sugiyama Y (2009) Method for predicting the risk of drug–drug interactions involving inhibition of intestinal CYP3A4 and P-glycoprotein. *Xenobiotica*, 2009; 39(6): 430–443
156. Tatonetti N, Fernald G, Altman R (2011) A novel signal detection algorithm for identifying hidden drug-drug interactions in adverse event reports. *J Am Med Inform Assoc.* 2011 Jun 14
157. Teich J, Merchia P, Schmitz J, Kuperman G, Spurr C, Bates D (2000) Effects of computerized physician order entry on prescribing practices. *Arch Intern Med.* 2000 Oct 9;160(18):2741-7
158. Thakrar B, Grundschober S, Doessegger L (2007) Detecting signals of drug-drug interactions in a spontaneous reports database. *Br J Clin Pharmacol.* 2007 Oct;64(4):489-95
159. Trujillo J (2009) A drug interactions elective course. *Am J Pharm Educ.* 2009 Jul 10;73(4):72
160. Turner S, Nunn A, Fielding K, Choonara I (1999) Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards. A prospective study. *Acta Paediatr.* 1999 Sep;88(9):965-8
161. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (1999) Guidance for Industry. *In Vivo Drug Metabolism/Drug Interaction Studies- Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Dosing and Labeling.* www.fda.gov
162. Valuck R, Byrns P, Fulda T, Vander Zande J, Parker S (2000) Methodology for assessing drug-drug interaction evidence in the peer-reviewed medical literature. *Cur Ther Res.* 2000;61 (8), 553-568
163. van den Berg H, Tak N (2011) Licensing and labelling of drugs at a pediatric oncology ward. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Mar 31
164. van der Heijden P, van Puijenbroek E, van Buuren S, van der Hofstede J (2002) On the assessment of adverse drug reactions from spontaneous reporting systems ratios. The influence of under-reporting on odds. *Stat Med.* 2002 Jul 30;21(14):2027-44

165. van der Hooft C, Dieleman J, Siemes C, Aarnoudse A, Verhamme K, Stricker B, Sturkenboom M (2008) Adverse drug reaction-related hospitalisations. A population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008 Apr;17(4):365-71
166. van der Sijs A, Aarts J, van Gelder T, Berg M, Vulto A (2008) Turning Off Frequently Overridden Drug Alerts. Limited Opportunities for Doing It Safely. *J Am Med Inform Assoc.* 2008 Jul-Aug;15(4):439-48
167. van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M (2006) Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc.* 2006 Mar-Apr;13(2):138-47
168. van der Sijs H, Kowlesar R, Klootwijk A, Nelvan S, Vulto A, van Gelder T (2009) Clinically relevant QTc prolongation due to overridden drug-drug interaction alerts. A retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2009 Mar;67(3):347-54
169. van Puijenbroek E, Egberts A, Heerdink E, Leufkens H (2000) Detecting drug-drug interactions using a database for spontaneous adverse drug reactions. An example with diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000 Dec;56(9-10):733-8
170. van Roon E, Flikweert S, le Comte M, Langendijk P, Kwee-Zuiderwijk W, Smits P, Brouwers J (2005) Clinical relevance of drug-drug interactions. A structured assessment procedure. *Drug Saf.* 2005;28(12):1131-9
171. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen.(GCP-Verordnung - GCP-V).§3 (2004) <http://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/BJNR208100004.html> (letzter Zugriff Juli 2011)
172. Verschraagen M, Kedde M, Hausheer F, van Der Vijgh W (2003) The chemical reactivity of BNP7787 and its metabolite mesna with the cytostatic agent cisplatin: comparison with the nucleophiles thiosulfate, DDTC, glutathione and its disulfide GSSG. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003 Jun;51(6):499-504
173. Vitry A (2006) Comparative assessment of four drug interaction compendia. *Br J Clin Pharmacol.* 2007 June; 63(6): 709–714
174. Vogt W, Frobel A, Lärer S (2009) Besonderheiten der Pharmakotherapie bei Kindern. *Pharmazie in unserer Zeit* 38(1):22-9, 2009
175. Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer J (2008) Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharm World Sci.* 2008 Aug;30(4):367-74
176. Walsh A, Landrigan C, Adams W, Vinci R, Chessare J, Cooper M, Hebert P, Schainker E, McLaughlin T, Bauchner H (2008) Effect of computer order entry on prevention of serious medication errors in hospitalized children. *Pediatrics.* 2008 Mar;121(3):e421-7

177. Weideman R, Bernstein I, McKinney W (1999) Pharmacist recognition of potential drug interactions. *Am J Health Syst Pharm.* 1999 Aug 1;56(15):1524-9 zit.n.:Abarca J, Colon L, Wang V, Malone D, Murphy J, Armstrong E (2006) Evaluation of the Performance of Drug-Drug Interaction Screening Software in Community and Hospital. *J Manag Care Pharm.* 2006 Jun;12(5):383-9
178. Wester K, Jönsson A, Spigset O, Druid H, Hägg S (2008) Incidence of fatal adverse drug reactions. A population based study. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 Apr;65(4):573-9
179. Williams D, Feely J (2002) Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Drug Interactions with HMG-CoA Reductase Inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(5):343-70
180. Wong C, Ko Y, Chan A (2008) Clinically Significant Drug–Drug Interactions Between Oral Anticancer Agents and Nonanticancer Agents. Profiling and Comparison of Two Drug Compendia. *Ann Pharmacother.* 2008 Dec;42(12):1737-48
181. World Health Organization (1972) International Drug Monitoring. The role of national centers. WHO Technical Report Series 498. Part 2, p. 9
182. World Health Organization (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894. Part 1, p.9
183. World Health Organization (2002) The Importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of Medicinal Products. Part 2, p.7
184. Yap K, Chan A, Chui W, Chen Y (2009) Cancer informatics for the clinician. An interaction database for chemotherapy regimens and antiepileptic drugs. *Seizure.* 2010 Jan;19(1):59-67
185. Yap K, Kuo E, Lee J, Chui W, Chan A (2010) An onco-informatics database for anticancer drug interactions with complementary and alternative medicines used in cancer treatment and supportive care. An overview of the OncoRx project. *Support Care Cancer.* 2010 Jul;18(7):883-91
186. Yu K, Sweidan M, Williamson M, Fraser A (2011) Drug interaction alerts in software — what do general practitioners and pharmacists want? *Med J Aust.* 2011 Dec 12;195(11-12):676-80
187. Zhou F, Xue C, Yu X, Li C, Wang G (2007) Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2007 Dec;29(6):687-710

VI. Lebenslauf

VII. Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Joachim Boos für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und die Betreuung der Arbeit.

Herrn Dr. med. Dominik Schrey möchte ich für die Betreuung bei der Erstellung der Arbeit und den regen Austausch zum Thema danken.

Ich bedanke mich zudem bei dem Team der Station für pädiatrische Hämatologie und Onkologie für die Unterstützung während der Erfassung der Daten für den zweiten Teil der Arbeit.

Besonderer Dank gilt Michael Bunge für seine Hilfe bei der Erstellung der notwendigen Access- Datenbanken zur Datenerfassung, für seine Hilfestellung bei der Auswertung, der Formatierung und der Korrektur.

Frau Hildegard und Herrn Bernhard Bunge danke ich für das Korrekturlesen.

Ohne das unermüdliche Motivieren seitens meiner Freunde meiner Familie und Kollegen wäre die Fertigstellung dieser Dissertation nicht möglich gewesen.

VIII. Anhang

Siehe beiliegende CD