Aus dem Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie
Arbeitsgruppe Klinische Pharmakologie
der Universität Hamburg

(Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Eschenhagen)

Klinische Manifestation unerwünschter Arzneimittelwirkungen – Pharmakologische Untersuchung anhand einer Kohortenstudie

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades des Fachbereichs Chemie
der Universität Hamburg

vorgelegt von

Philine Steffens

Hamburg 2004

1. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. H.-J. Duchstein

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Rainer H. Böger

Meinem liebsten Papa Peter

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1

1.1. Allgemeine Einleitung 1

1.2. Arzneimittel-Interaktionen 4

1.2.1. Pharmakodynamische Arzneimittel-Interaktionen 4

1.2.2. Pharmakokinetische Arzneimittel-Interaktionen 5

1.2.2.1. Das Cytochrom P450 Enzymsystem 5

1.2.2.2. Das P-Glykoprotein-Transportsystem 9

1.3. Pharmakogenetik und ihre Bedeutung für das Auftreten von Arzneimittel-Interaktionen 12

1.4. Klinische Relevanz von Arzneimittel-Interaktionen 14

1.5. Bedeutung der Hyperkaliämie 16

1.6. Zielsetzung der Arbeit 19

2. Methodik 20

2.1. Patienten und Datensammlung 20

2.2. Arzneiverordnungs-Studie 21

2.3. Hyperkaliämie-Studie 22

2.4. Analyse potentieller und klinisch manifester Arzneimittel-Interaktionen 25

2.5. Analyse der Häufigkeit der Hyperkaliämie als Manifestation einer unerwünschten Arzneimittelwirkung 26

2.6. Berechnungen und statistische Auswertung 28

3. Ergebnisse 30

3.1. Analysen der Arzneiverordnungs-Studie 30

3.1.1. Analyse der Verordnungsfrequenzen 30

3.1.2. Analyse der Diagnosen 31

3.1.3. Analyse potentieller Arzneimittel-Interaktionen 33

3.1.3.1. Zahl der potentiellen Interaktionen 33

3.1.4. Betroffene Medikamentengruppen 35

3.1.4.1. Potentielle Arzneimittel-Interaktionen 35

3.1.4.2. Klinisch manifeste Arzneimittel-Interaktionen 39

3.1.5. Korrelationsanalysen 40
3.1.6. Analyse unerwünschter Arzneimittelwirkungen 44
3.1.6.1. Analyse klinisch manifester unerwünschter Arzneimittelwirkungen 44
3.1.6.2. Analyse klinisch manifester unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Therapiemängel 46
3.2. Analyse erhöhter Kalium-Serumkonzentrationen am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 48
3.2.1. Analyse des Patientenkollektivs 48
3.2.2. Analyse medikamenten-bedingter Hyperkaliämien 50
3.2.3. Analyse der Laborwerte 50
3.2.4. Korrelationsanalysen – Patientenkollektiv „befragt“ 52
3.2.4.1. LDH-Aktivitätserhöhung als Beleg für Pseudohyperkaliämien 52
3.2.4.2. Kalium-Konzentrationen bei Niereninsuffizienz 53
3.3. Fallbeispiele 53
3.3.1. Fallbericht 1 53
3.3.2. Fallbericht 2 57
3.3.3. Fallbericht 3 59
3.3.4. Fallbericht 4 61

4. Diskussion 64
4.1. Zahl verordneter Medikamente 65
4.2. Potentielle Arzneimittel-Interaktionen 68
4.3. Klinische Manifestation unerwünschter Arzneimittelwirkungen 73
4.4. Hyperkaliämie als unerwünschte Arzneimittelwirkung 77
4.5. Schlussfolgerung und Ausblick 80

5. Zusammenfassung / Summary 83

6. Literatur 89

7. Anhang 103

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Einleitung

Die Wirkung eines Arzneimittels ist das Ergebnis zahlreicher, meist sehr komplexer Vorgänge im menschlichen Organismus. Aufgrund dieser Komplexität ergibt sich, dass der Verlauf eines Arzneimittels durch den Körper nach Applikation – ähnlich einer Reaktionskette – durchaus nicht ohne Hindernisse ist; insbesondere bei gleichzeitiger Applikation von zwei oder mehreren verschiedenen Arzneistoffen, die sich gegenseitig auf ihrem Weg durch den Organismus beeinflussen. Die Kenntnis der pharmakologischen Eigenschaften eines Arzneistoffes ist eine Grundvoraussetzung für die medikamentöse Therapie.

Geht man von der oralen Applikation eines Arzneistoffes aus, so ergeben sich drei Phasen, die der Arzneistoff im Körper durchläuft.

Die pharmazeutische Phase umfasst den Zerfall der Arzneiform und die Auflösung der Wirkstoffe. Sie wird vorwiegend von den galenischen Eigenschaften des Arzneimittels bestimmt. Sie zählt nicht zu den pharmakologischen Eigenschaften des Arzneistoffes und findet daher an dieser Stelle keine weitere Berücksichtigung.

Die pharmakokinetische Phase beschreibt das Verhalten des Wirkstoffs im menschlichen Organismus mit den Teilprozessen Resorption, Verteilung, Biotransformation und Ausscheidung. Bei zwei dieser Teilprozesse spielen – gerade im Hinblick auf die parallele Applikation mehrerer Arzneistoffe – zwei körpereigene Systeme eine entscheidende Rolle bezüglich der pharmakologischen Wirkung der applizierten Arzneistoffe. Für den Bereich der Resorption muss das Transportprotein P-Glykoprotein (P-gp) [Fromm et al. 2004], für den Bereich der Biotransformation das Cytochrom-P450-System [Lin et al. 1998] näher beleuchtet werden (siehe dazu 1.2.1. und 1.2.2.).

Die letzte der drei Phasen, die pharmakodynamische Phase, umfasst das Verständnis des molekularen Wirkmechanismus, also der Wechselwirkung zwischen Arzneistoff und Rezeptor sowie der sich anschließenden Vorgänge der Signaltransduktion und des daraus resultierenden pharmakologischen Effekts.

Für die Analyse der mit der Einnahme von Arzneistoffen verbundenen Möglichkeit des Auftretens unerwünschter Effekte muss zunächst eine Definition eben dieser unerwünschten Effekte stattfinden [Mjörndahl et al. 2001].

Dazu erscheint zunächst eine Einteilung in zwei verschiedene Arten von unerwünschten Effekten sinnvoll. Dies sind zum einen Nebenwirkungen, also unerwünschte Arzneimittelwirkungen eines einzelnen Arzneistoffs. Sie sind arzneistoffspezifisch und zumeist dosisabhängig – eine Ausnahme bildet hier die allergische Reaktion (Typ B nach WHO, s.u.); zum anderen Wechselwirkungen, also Arzneimittel-Interaktionen, zwischen verschiedenen gleichzeitig applizierten Arzneistoffen. Letztere lassen sich nach ihrem Wirkmechanismus einteilen in pharmakodynamische und pharmakokinetische Wechselwirkungen [Klotz et al. 2003].

Pharmakodynamische Arzneimittel-Interaktionen sind dann zu erwarten, wenn zwei Wirkstoffe an einem Rezeptor, Erfolgsorgan oder Regelkreis oder den gleichen Zielzellen synergistisch oder antagonistisch wirken. Dieses auf Rezeptorebene ablaufende Agonist-Antagonist-Prinzip lässt sich u.a. bei Überdosierungen oder Vergiftungen diagnostisch und therapeutisch nutzen. So kann eine durch Opiate hervorgerufene Intoxikation durch Naloxon aufhoben werden. In solchen Fällen kann ein „unerwünschter Effekt“ auch therapeutisch genutzt werden. Dagegen fällt die gleichzeitige Gabe von Schleifendiuretika und Aminoglykosid-Antibiotika durch die daraus resultierende erhöhte Ototoxizität in den Bereich der unerwünschten pharmakodynamischen Arzneimittel-Interaktionen. Pharmakodynamische Arznei-mittel-Interaktionen sind in vielen Fällen gut untersucht und nur in geringem Ausmaß von interindividuellen Schwankungen abhängig.

Pharmakokinetische Arzneimittel-Interaktionen umfassen alle Teilprozesse der pharmakokinetischen Phase. Neben individuellen, den Patienten betreffenden Daten wie Alter [Jansen 2003], Vorerkrankungen (verzögerte Elimination bestimmter Arzneistoffe bei Niereninsuffizienz [Sica 2004]) oder genetisch determinierten interindividuellen Unterschieden im Arzneimittelstoffwechsel [Cascorbi 2002] kann die gleichzeitige Gabe mehrerer Arzneistoffe die vier Teilprozesse Resorption, Verteilung, Biotransformation und Ausscheidung und damit die Plasmakonzentration des Pharmakons wesentlich beeinflussen.

Zieht man für die Festlegung genauer Definitionen die Definitionen der World Health Organization [WHO, Technical Report No 498 1972] hinzu, so stellt man fest, dass sich hier lediglich eine Definition für die unerwünschte Arzneimittelwirkung – adverse drug reaction (ADR) – eines Arzneistoffes findet. Diese wird unterteilt in Typ A – unerwünschter Effekt eines Pharmakons, der sich aus der pharmakologischen

Wirkung des Arzneistoffs und dessen Dosierung ergibt – und Typ B – unerwünschter Effekt eines Pharmakons, der zumeist allergisch oder idiosynkratisch ist und sich dosisunabhängig bei einer Minderheit von Patienten findet.

Bei der Betrachtung unerwünschter Effekte in der Arzneimitteltherapie müssen daher zum einen unerwünschte Arzneimittelwirkungen als Effekt eines einzelnen Arzneistoffs [WHO, Technical Report No 498 1972], sowie Arzneimittel-Interaktionen zwischen unterschiedlichen, gleichzeitig applizierten Pharmaka berücksichtigt werden.

Etwas außerhalb des Bereichs der unerwünschten Effekte der Arzneimitteltherapie, aber nicht weniger entscheidend für deren Erfolg sind die Compliance (Befolgung der Einnahmeanweisungen durch den Patienten), insbesondere bei Erkrankungen, die nicht schmerzhaft sind (Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, u.v.m.) und Mängel in der Therapie – also zum Beispiel die Nicht-Behandlung einer arteriellen Hypertonie.

Viele Patienten mit internistischen Erkrankungen sind ältere Personen, die neben ihrer internistischen Erkrankung an zahlreichen Begleiterkrankungen leiden. Aufgrund der höheren Prävalenz chronischer Erkrankungen nehmen ältere Patienten bis zu dreimal so viele verschriebene Arzneimittel ein wie jüngere Patienten [Monane et al. 1997]. Diese Polymedikation ist eine Ursache für verschiedene Probleme, die sich in der Arzneimitteltherapie älterer Patienten ergeben können. Neben mangelnder Compliance und der Gefahr der Verwechslung von Arzneimitteln wurde diskutiert, dass die Risikobeurteilung einer Arzneimitteltherapie bei älteren Patienten aufgrund höherer Inzidenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im allgemeinen und von Arzneimittel-Interaktionen im Speziellen große Bedeutung hat [Björkmann et al. 2002].

Mit Hilfe von Arzneimittelverordnungsstudien können eben diese Risiken aufgeschlüsselt und Lösungen zu deren Minimierung bzw. Vermeidung erarbeitet werden.

1.2. Arzneimittel-Interaktionen

1.2.1. Pharmakodynamische Arzneimittel-Interaktionen

Pharmakodynamische Arzneimittel-Interaktionen können erwartet werden, wenn Wirkstoffe an einem Rezeptor, einem Erfolgsorgan oder einem Regelkreis synergistisch oder antagonistisch wirken. Diese Interaktionen lassen sich aufgrund der bekannten Wirkungen der Arzneistoffe meistens gut abschätzen und können daher auch zur Verbesserung einer Pharmakotherapie bewusst herbeigeführt werden. Beispiele für solche positiven Auswirkungen finden sich u.a. in der Kombinationstherapie bei Hypertonie, wo durch den gleichzeitigen Einsatz verschiedener blutdrucksenkender Medikamente der Hypertonus effektiver behandelt werden kann [Ruzicka et al. 2001]; ebenso kann die kombinierte Gabe von Antibiotika oder die Kombination verschiedener oraler Antidiabetika positiv genutzt werden.

Dem gegenüber kann eine pharmakodynamische Interaktion auch unerwünschte Effekte nach sich ziehen. Ein Beispiel für eine solche unerwünschte pharmakodynamische Interaktion ist die Kombination des Calcium-Kanal-Blockers Verapamil mit einem Beta-Rezeptoren-Blocker. Durch den Betablocker wird die kardiodepressive Wirkung des Calcium-Kanal-Blockers Verapamil verstärkt. Es ist aufgrund der additiven Wirkung auf Sinusfunktion und AV-Überleitung mit schweren symptomatischen Bradykardien zu rechnen [Maas et al. 2003].

Die Kombination eines ACE-Hemmers (angiotensin converting enzyme) mit einem kaliumsparenden Diuretikum wie Amilorid, Triamteren oder Spironolacton bildet ein weiteres Beispiel für eine solche unerwünschte Arzneimittel-Interaktion. Durch eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate können bereits bestehende Hyperkaliämien verschlimmert oder insbesondere bei bereits bestehender Nierenschädigung (Dialyse-Patienten, Diabetiker) Hyperkaliämien ausgelöst werden [Maas et al. 2003]. Dieser Fall einer unerwünschten pharmakodynamischen Arzneimittel-Interaktion wird in dieser Arbeit durch die Analyse der Ursache von am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) aufgetretenen Hyperkaliämien näher beleuchtet werden (siehe dazu auch 1.5.).

1.2.2. Pharmakokinetische Arzneimittel-Interaktionen

Pharmakokinetische Interaktionen können auf allen Ebenen der Pharmakokinetik erwartet werden. Dies beginnt bereits mit der Beeinflussung der Resorption. So kann eine Änderung des Magen-pH-Wertes zu einer Resorptionsveränderung führen. Bei Azolantimykotika ist eine bis zu 60%ige Reduktion der Bioverfügbarkeit unter Säureblockade des Magens beschrieben [Jaruratanasirikul et al. 1998].
Verteilungsvorgänge können z.B. durch Verdrängung von Arzneistoffen aus Plasma-Eiweiss-Bindungen beeinflusst werden. Sie wurden jedoch überschätzt und sind eher selten von klinischer Relevanz [Benet et al. 2002].
Bei der Betrachtung pharmakokinetischer Arzneimittel-Interaktionen müssen für die Bereiche der Biotransformation und Resorption / Ausscheidung zum einen das Cytochrom P450 Enzymsystem mit entscheidender Bedeutung für den Fremdstoffmetabolismus und zum anderen das P-Glycoprotein als Membrantransporter mit Einfluss auf die Aufnahme und Ausscheidung von Pharmaka in bzw. aus dem Organismus näher betrachtet werden. Dies soll im Folgenden geschehen.

1.2.2.1. Das Cytochrom P450 Enzymsystem

Das Cytochrom P450 (CYP450) spielt eine entscheidende Rolle beim Abbau von Arzneistoffen. Es ist ein Enzymsystem des Organismus, welches lipophile Xenobiotika in hydrophilere, leichter ausscheidbare Stoffe umwandeln kann. Lipophile Substanzen werden nach der glomerulären Filtration in den Nierentubuli weitgehend wieder rückresorbiert und können so nur langsam renal ausgeschieden werden. Daher müssen sie chemisch verändert werden, damit sie nicht im Körper verbleiben und sich insbesondere im Fettgewebe anreichern. Die Biotransformation der Xenobiotika findet vorwiegend in der Leber und zumeist untergeordnet in anderen Organen statt.
Die Cytochrom P450 Enzyme sind intrazellulär in den Mitochondrien und im endoplasmatischen Retikulum der Zellen von Leber, Darm, Lunge und Nieren lokalisiert.

Die durch das Cytochrom P450 Enzymsystem katalysierten Reaktionen gehören zu den Phase-I-Reaktionen der Biotransformation. Hierbei wird das Arzneistoffmolekül oxidativ, reduktiv oder hydrolytisch verändert. In den Phase-II-Reaktionen erfolgt eine Kopplung (Konjugation) des Arzneistoffmoleküls bzw. des in einer Phase-I-Reaktion entstandenen Metaboliten an körpereigene Substanzen wie zum Beispiel aktivierte Glucuronsäure, aktiviertes Sulfat, Glycin oder andere.

Ihren Namen trägt die Gruppe von ca. 30 für die Pharmakotherapie wichtigen Cytochrom P450 (CYP450) Isoenzymen, wobei „CY“ für Cytochrom und „P“ für Pigment steht, aufgrund der Eigenschaft, bei Bindung von Kohlenmonoxid an das Eisen der Hämgruppe (CYP450-CO-Komplex) ein charakteristisches Absorptionsmaximum von 450 nm zu zeigen. Die Cytochrom P450 Isoenzyme werden nach folgender Nomenklatur geordnet: Anhand ihrer Aminosäuresequenzen werden die verschiedenen Cytochrom P450 Isoenzyme in Familien eingeteilt, die durch eine arabische Zahl charakterisiert sind. Um zu einer Familie zu gehören, braucht das Enzym eine Gleichheit der Aminosäuresequenz von mindestens 40%. Die Familien enthalten mehrere, mit einem Buchstaben gekennzeichnete Subfamilien, die wiederum durch einzelne, mit einer weiteren Zahl beschriebenen Familienmitglieder bezeichnet werden. Um zu einer Subfamilie zu gehören, braucht das Enzym eine Gleichheit der Aminosäuresequenz von mindestens 55% [Nerbert et al. 1987]. Im Jahr 2001 waren 17 Familien und 50 Gene bekannt, wobei die Familien eins bis vier die Funktion der Entgiftung von Toxinen (Nahrung), Mutagenen, Carcinogenen und Arzneistoffe haben und die Familien fünf bis 27 körpereigene Stoffe wie Steroide, Gallensäuren, Cholesterol und Prostaglandine transformieren [Brosen et al. 1993].

Zu den Cytochrom P450 Isoenzymen mit klinischer Relevanz zählen mit 80-90% Beteiligung am Metabolismus von Arzneistoffen CYP3A4, CYP2D6 und CYP2C9, sowie CYP1A2, CYP2C19 und CYP2E1, die bei einigen Arzneistoffen eine signifikante Rolle spielen [Smith et al. 1998].

Quantitativ am wichtigsten ist CYP3A, auf das 70% der gesamten CYP-Menge im Darm und 30% der CYP-Menge in der Leber entfallen. Jeder zweite durch das Cytochrom P450 Enzymsystem metabolisierte Arzneistoff ist Substrat von CYP3A4, jeder vierte ein Substrat von CYP2D6, jeder fünfte von CYP2C oder CYP2E1 und jeder zwanzigste ein Substrat von CYP1A2 [Martin-Facklam et al. 2000].

Arzneimittel-Interaktionen treten genau dann auf, wenn zwei gleichzeitig applizierte Arzneistoffe durch dasselbe Enzym verstoffwechselt werden, oder wenn ein Arzneistoff die Aktivität eines metabolisierenden Enzyms verändert. Kommt es im Rahmen einer solchen Aktivitätsveränderung zu einer Erhöhung der Enzymaktivität, so spricht man von einer Enzyminduktion. Die Folge ist eine erhöhte Metabolisierungsrate des gleichzeitig gegebenen Arzneistoffes und eine daraus folgende Abnahme der Plasmakonzentration. Eine solche Aktivitätserhöhung erfährt z.B. CYP1A2 durch Zigarettenrauchen. Der Abbau des bei obstruktiven Erkrankungen der Atemwege häufig eingesetzten Xanthinderivats Theophyllin wird durch eben dieses Isoenzym katalysiert. Somit führt Zigarettenrauchen bei gleichzeitiger Therapie mit Theophyllin zu einem beschleunigten Abbau des Arzneistoffes und somit zu einer Senkung der Plasmakonzentration. Klinische Relevanz erlangt diese Induktion, sobald ein mit Theophyllin therapierter Raucher aufhört zu rauchen: Der Induktionseffekt ist nicht mehr gegeben, der Theophyllinabbau normalisiert, unter Beibehalt der vorherigen Dosis kommt es zum starken Anstieg der Plasmakonzentration des Arzneistoffes. In der Folge besteht die Gefahr des Auftretens gefährlicher Nebenwirkungen wie Krämpfe oder Tachyarrhythmien. Ein weiterer klinisch relevanter Fall einer solchen Enzyminduktion findet sich bei gleichzeitiger Applikation des Tuberkulostatikums Rifampicin und dem Calcium-Kanal-Blocker Verapamil. Dabei ist Rifampicin Induktor und Verapamil Substrat an CYP3A4. Normale Verapamil-Dosierungen führen bei paralleler Gabe mit Rifampicin zu subtherapeutischen Plasmaspiegeln. Interessant ist jedoch, dass sich die ca. 25fach geringere Bioverfügbarkeit von Verapamil bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin in einem durch CYP3A4 im Enterocyten bedingten präsystemischen Abbau begründet [Fromm et al. 1996].

Im Gegensatz zur Induktion führt eine Verminderung der Enzymaktivität (Inhibition) zu erhöhten Plasmakonzentrationen des Arzneistoffes und damit zu einer Wirkungsverstärkung. Ein solche Inhibition findet sich für das CYP3A4-Substrat Terfenadin und das Antimykotikum Ketokonazol. Hierbei ist Terfenadin als Prodrug auf die Metabolisierung in die aktive Form, die erst eine H_1-antagonistische Wirkung zeigt, durch CYP3A4 angewiesen. Durch die gleichzeitige Gabe von Ketokonazol wird dieser Metabolismus gehemmt. Damit steigt die Konzentration der Ausgangssubstanz Terfenadin. Diese hat in höheren Konzentrationen zwar keine antihistaminerge Wirkung, führt aber zur Blockade eines repolarisierenden

Kaliumkanals mit der Folge lebensbedrohlicher Tachyarrhythmien (Torsade des Pointes) [Monahan et al. 1990]. Diese Interaktion ist deshalb von besonderem Interesse, weil Terfenadin vor bekannt werden dieser Interaktion als freiverkäufliches Arzneimittel eingestuft worden war.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist der Einfluss von Nahrungsbestandteilen auf die Aktivität des Enzymsystems. So stellt z.B. Epoxybergamottin, ein Inhaltsstoff der Grapefruitschale, welcher bei der Herstellung von Grapefruit-Saft in diesen übergeht [Wangsteen et al. 2003], ebenfalls einen Inhibitor an CYP3A4 dar und hemmt somit, bei gleichzeitiger Einnahme von HMG-CoA-Reduktasehemmstoffen als Substrat an CYP3A4, deren Abbau. Dies führt zu erhöhten Plasmaspiegeln der Statine und kann so schwere Rhabdomyolysen auslösen [Kantola et al. 1998].

Zum generellen Prinzip des Cytochrom P450 Enzymsystems ist zusammenfassend zu sagen, dass Arzneistoffe also nicht nur als Substrate, sondern auch als Inhibitoren oder als Induktoren fungieren können. An der Biotransformation können diverse Cytochrom P450 Isoenzyme beteiligt sein. Arzneistoffe, die Substrate der Isoenzyme sind, sind nicht zwingend Inhibitoren oder Induktoren des gleichen Isoenzyms; des weiteren können Arzneistoffe das System inhibieren oder induzieren, ohne selber Substrat zu sein. Weiterhin bedeutet die Reaktion eines Arzneistoffs und dem Cytochrom-System nicht zwangsläufig eine Inaktivierung des Arzneistoffs. Es können genauso gut aktivere Substanzen (aus Prodrugs, toxische Substanzen) entstehen. Sofern Arzneistoffe Racemate sind, kann die L-Form über andere Isoenzyme verändert werden als die R-Form [Gysling et al. 2000]. Eine aktuelle Auflistung einer Auswahl wichtiger Substrate, Induktoren und Inhibitoren findet sich im Anhang unter 7.3.4. Die Hemmung des Cytochrom P450 Enzymsystems erfolgt durch verschiedene Arzneistoffe unterschiedlich stark. Dies variiert auch innerhalb einer Stoffklasse. So ergeben sich z.B. innerhalb der Stoffklasse der HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffe Unterschiede im Interaktionsmuster, deren Berücksichtigung bei der Auswahl der Substanz potentielle lebensbedrohliche Rhabdomyolysen verhindern kann. Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin und Cerivastatin sind allesamt Substrate von CYP3A4; Fluvastatin ist Substrat von CYP2C9. Pravastatin dagegen wird nicht relevant vom Cytochrom Enzymsystem metabolisiert. Daher erfordert die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A4 Inhibitoren große Dosisreduktionen nur für gewisse Statine, während andere unverändert dosiert werden können.

Änderungen der Enzymaktivität der metabolisierenden Enzyme haben unmittelbaren Einfluß auf die Arzneimittelkonzentration im Körper. Die meisten Wirkungen und etwa 80% der unerwünschten Wirkungen sind konzentrationsabhängig, so dass in der Arzneimitteltherapie die individuelle Aktivität der Cytochrom Isoenzyme bei der Dosierung berücksichtigt werden sollte. Vielen Interaktionen kann durch Erhöhung oder Erniedrigung der Dosis begegnet werden. Andere können durch geschickte Wahl anderer Vertreter der betroffenen Stoffklasse umgangen werden [Martin-Facklam et al. 2000].
Bei Neugeborenen ist das Cytochrom P450 System noch nicht vollständig entwickelt. Des weiteren ist die Menge an einzelnen Cytochrom P450 Enzymen interindividuell sehr unterschiedlich. Begründet ist dies zum einen durch Veränderung der Enzymaktivität durch Pharmaka [Borcherding et al. 1992] oder durch Umwelteinflüsse [Pisarik 1996], zum anderen durch die für CYP2D6 und CYP2C19 beschriebenen genetischen Polymorphismen, die völkerspezifisch unterschiedliche Ausprägungen von sogenannten langsamen Metabolisierern (poor metabolizers, PM) im Vergleich zu den sogenannten schnellen Metabolisierern (extensive metabolizers, EM) aufweisen [Wang et al. 1999, Gaedigk et al. 2002]. Die klinische Relevanz der pharmakogenetischen Unterschiede hängt von verschiedenen Faktoren, wie der therapeutischen Breite des betroffenen Arzneistoffes, inwieweit aktive Metabolite entstehen und wie stark das entsprechende Enzym am Gesamtstoffwechsel des Arzneistoffes beteiligt ist, ab.

1.2.2.2. Das P-Glykoprotein-Transportsystem

Mit der eingehenden Untersuchung des Cytochrom P450 Enzymsystems sind viele Interaktionen erklärbar und vorhersagbar. Dennoch gibt es eine Reihe bekannter und klinisch relevanter Interaktionen, die sich mit der Einwirkung des Cytochrom P450 Enzymsystems allein nicht erklären lassen. Beispiele dafür sind die Interaktionen des Herzglykosids Digoxin, welches nur geringfügig verstoffwechselt und weitestgehend unverändert ausgeschieden wird. So wiesen z.B. Patienten bei gleichzeitiger Applikation von Digoxin und Rifampicin subtherapeutische Konzentrationen von Digoxin auf [Gault et al. 1984]. Rifampicin ist wie bereits dargestellt (siehe 1.2.2.1.) zwar ein Induktor im Cytochrom P450 Enzymsystem, jedoch unterliegt Digoxin

keinem nennenswerten Stoffwechsel. Verantwortlich für diese Interaktion ist eine Induktion des P-Glykoproteins (P-gp) im Duodenum [Greiner et al. 1999].

Bei dem P-Glykoprotein handelt es sich um ein Transportprotein aus der Familie der ABC-Transporter (ATP-binding cassette). Diese wurden im Rahmen der primären und sekundären Resistenz gegenüber Chemotherapeutika erstmals beschrieben [Juliano et al. 1976, Goldstein et al. 1992, Germann 1996, Gottesmann et al. 1996]. Es konnte das Vorkommen der Proteine in Tumorzellen nachgewiesen werden. Inzwischen konnte gezeigt werden, dass P-Glycoprotein nicht nur in Tumoren, sondern in vielen Organen des gesunden Organismus wie Leber, Niere, Darmschleimhaut und dem Blutgefäßsystem vorkommt [Cordon-Cardo et al. 1989, Evers et al. 1996, Lum et al. 1995, Vallabhaneni 1998].

Das P-Glycoprotein ist ein membranständiges Protein, das durch das Multi-Drug-Resistance-Gen (MDR1) kodiert wird und aus zwei Hälften mit je sechs transmembranären Domänen besteht (Abbildung 1).

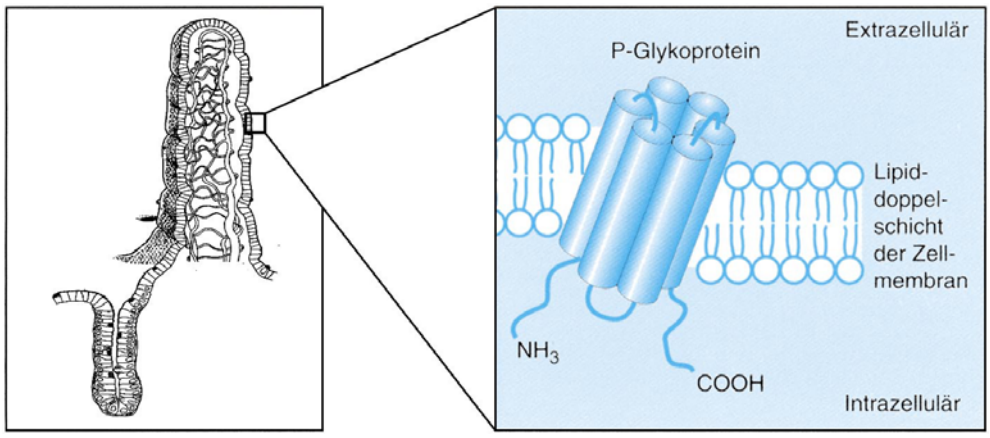

Abb. 1: Lokalisation und molekulare Struktur des ABC-Transporters P-Glykoprotein am Beispiel humaner Darmmucosa [Paneitz et al. 2000]

In jeder Hälfte befindet sich im cytoplasmatischen Teil eine ATP-Bindungsstelle, die durch ATP-Hydrolyse die für den Transport notwendige Energie bereitstellt. Ein intrazelluläres Substrat kann so nach extrazellulär transportiert werden oder die Aufnahme eines Substrates von extrazellulär kann, z.B. zum Schutz empfindlicher Organe, verhindert werden. So schützt die Expression von P-Glycoprotein in den

Endothelzellen der Blutgefäße im Gehirn das Zentrale Nervensystem vor toxischen Fremdstoffen (Blut-Hirn-Schranke) [Schinkel et al. 1997].
Wie schon unter 1.2.2.1. im Zusammenhang mit dem Cytochrom P450 Enzymsystem beschrieben, kann auch im Fall des P-Glykoproteins die gleichzeitige Gabe von zwei Substraten, die über dasselbe Protein transportiert werden, zu Arzneimittel-Interaktionen führen. Eine Übersicht über eine Auswahl von Substraten findet sich in Tabelle 1.

Substrat	Substanzgruppe
Talinolol	β-Blocker
Celiprolol	β-Blocker
Domperidon	peripherer Dopaminantagonist
Paclitaxel	Zytostatikum
Saquinavir	HIV-Protease-Inhibitor
Loperamid	peripher wirksames Opioid
Cyclosporin A	Immunsuppressivum
Digoxin	Herzglykosid
Clarithromycin	Antibiotikum
Verapamil	Antiarrhythmikum

Tab. 1: Auswahl von Substraten der ABC Transporter (modifiziert nach [Paneitz et al. 2000])

Viele Arzneistoffe, die durch Cytochrom P450 3A verstoffwechselt werden, sind zusätzlich Substrate für P-Glycoprotein. Es wird vermutet, dass beide Systeme Teile einer kombinierten Entgiftungskette sind, bei der einer detoxifizierenden Oxidation ein eliminierender Transportschritt folgt [Kim et al. 1999].
Für das Cytochrom P450 Enzymsystem wurde gezeigt, dass es Substanzen gibt, die aktivierend (Induktoren) oder hemmend (Inhibitoren) auf diesen Stoffwechselprozess einwirken können. Ähnliches konnte auch für das P-Glycoprotein Transportsystem gezeigt werden. Wie bereits zu Beginn von Abschnitt 1.2.2.2. dargestellt, kommt es bei gleichzeitiger Applikation von Digoxin und Rifampicin durch eine verstärkte Expression von P-Glycoprotein in den Enterocyten zu einer vermehrten Sezernierung von Digoxin in das Darmlumen. Dadurch wird die Bioverfügbarkeit von Digoxin erheblich eingeschränkt [Greiner et al. 1999]. Rifampicin ist somit ein Induktor für das

P-Glycoprotein Transportsystem. Ähnliches konnte bei gleichzeitiger Applikation von Digoxin und Johanniskraut-Extrakt beobachtet werden [Johne et al. 1999]. Da es sich bei Johanniskraut-Präparaten um freiverkäufliche Arzneimittel handelt, die somit – ähnlich der Einnahme von Grapefruitsaft – nicht unmittelbar der Kontrolle des Arztes unterliegen und häufig Einsatz in der Behandlung von Depressionen oder depressiven Verstimmungen finden, sollte hierauf in der Selbstmedikation ein besonderes Augenmerk gelegt werden.

Ebenso finden sich auch Inhibitoren dieses Proteins. So z.B. erklären sich bei gleichzeitiger Gabe des P-Glycoprotein Substrates Digoxin und dem Antiarrhythmikum Chinidin die stark erhöhten Plasmakonzentrationen des Substrates [Fromm et al. 1999]. Das Transportsystem ist ferner verantwortlich für die Chemoresistenz verschiedener Tumore [Paneitz et al. 2000]. Eine Blockade des Transporters durch P-Glycoprotein Inhibitoren würde die Konzentration des Zytostatikums in der Tumorzelle erhöhen. Dies wäre eine Möglichkeit, eine solche Arzneimittel-Interaktion positiv zu nutzen. Substanzen dieser Art befinden sich derzeit in der Entwicklung [Obst 2000].

Neben P-Glycoprotein finden sich noch andere Transportsysteme, die zur Familie der ABC-Transporter gehören: Die Familie der MRP (multidrug resistence protein) beinhaltet sechs verschiedene Mitglieder: MRP1-6. Auch diese Transporter spielen eine entscheidende Rolle für den Transport verschiedener Substrate, jedoch bleiben ihr genaues Vorkommen im menschlichen Organismus und ihre physiologischen Funktionen sowie ihre Bedeutung für die Arzneimittel-Therapie noch genauer zu untersuchen [Borst et al. 1999].

1.3. Pharmakogenetik und ihre Bedeutung für das Auftreten von Arzneimittel-Interaktionen

Bei dem Bestreben, mit einer Pharmakotherapie einen höchstmöglichen Effekt bei möglichst geringen unerwünschten Wirkungen zu erzielen, muss berücksichtigt werden, dass die interindividuelle Arzneimittelwirkung einer erheblichen Variabilität unterliegt. Die Ursachen sind vielfältig und basieren neben pathophysiologischen Faktoren auch auf genetischen Merkmalen. Genetische Variabilität findet sich in den

Bereichen der Pharmakodynamik (Rezeptoren, Signaltransduktion), sowie auf allen Ebenen der Pharmakokinetik wie Absorption, Metabolismus und Exkretion.

Beispiele, bei denen pharmakodynamische Effekte durch genetische Polymorphismen moduliert werden können, finden sich u.a. in Studien über Varianten von β-Rezeptoren. So konnte gezeigt werden, dass β_2-Adrenozeptor-Polymorphismus mit veränderter β_2-Adrenozeptor-Expression assoziiert ist. Dies hat Auswirkungen auf die Desensibilisierung gegenüber Bronchodilatoren und ist somit entscheidend für die Therapie des Asthma bronchiale [Tan et al. 1997]. Möglicherweise spielen auch Varianten des β_1-Rezeptors eine Rolle für das Ausmaß des Erfolgs einer β-Blocker-Therapie [Cascorbi 2002].

Die Identifizierung von erblichen Polymorphismen in Genen des Cytochrom P450 Enzymsystems trug viel zur Erklärung der individuell unterschiedlichen Pharmakokinetik von Arzneistoffen bei. Das Cumarinderivat Warfarin wird vom polymorphen CYP2C9 metabolisiert. Einige Patienten, die Warfarin als Thromboseprophylaxe erhalten, weisen häufiger Blutungsepisoden auf als andere [Aithal et al. 1999]. Bei diesen Patienten handelt es sich um sogenannte CYP2C9-Poor-Metabolizer [Goldstein et al. 1994]. Diese Individuen weisen eine wesentlich geringere Clearance des wirksamen S-Enantiomers von Warfarin auf, so dass die mittleren Plasmakonzentrationen höher als erwartet waren. Die Folge ist eine stärkere Synthesehemmung der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren mit verstärkter Blutungsneigung. Weitere Substrate an CYP2C9 sind nicht-steroidale Antiphlogistika wie Diclofenac und Ibuprofen, orale Antidiabetika wie Tolbutamid und Glibenclamid, AT1-Rezeptor-Antagonisten wie Irbesartan und Losartan sowie einige andere Arzneistoffe wie Phenytoin [Cascorbi 2002].

Weitere Polymorphismen finden sich auch bei CYP2D6. Etwa acht Prozent der deutschen Bevölkerung sind CYP2D6-Poor-Metabolizer. Sie können Antiarrhythmika, Antidepressiva, Neuroleptika und einige β-Blocker oder Opiate nur langsam abbauen. Auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen muss hier bei der Therapie besonders geachtet werden. Es konnte gezeigt werden, dass für CYP2D6-Poor-Metabolizer ein fünffach höheres Risiko besteht, unter Metoprolol-Therapie unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu entwickeln als Nicht-CYP2D6-Poor-Metabolizer [Wuttke et al. 2002]. Bei ein bis zwei Prozent der deutschen Bevölkerung kommt es dagegen zu einer verstärkten Expression des CYP2D6 [Sachse et al.

1997]. Daraus erklärt sich das Ausbleiben der erwünschten Arzneimittelwirkung innerhalb des üblichen therapeutischen Dosisbereiches.
Auch in Genen von membranalen Arzneimitteltransportern wie dem P-Glycoprotein konnten genetische Varianten entdeckt werden. Das Multidrug Resistence Gen (MDR1) weist erhebliche Polymorphismen auf und beeinflusst so die Expression von P-Glycoprotein [Hoffmeyer et al. 2000]. Eine Mutation des MDR1-Gens bewirkt eine veränderte Expression von P-gp im Duodenum, wodurch die Bioverfügbarkeit des P-gp-Substrats Digoxin beeinflusst wird [Hitzl et al. 2001]. Somit führen nicht nur Polymorphismen in arzneimittelmetabolisierenden Enzymen wie dem Cytochrom P450 zu interindividuellen Unterschieden in der Pharmakokinetik, sondern auch genetische Unterschiede auf der Ebene der Resorption und Exkretion.
Durch Kenntnisse über die Pharmakogenetik bietet sich die Chance, die Auswahl und die Dosis eines zu applizierenden Arzneistoffes individuell vorzunehmen.
Durch die Übertragung der Erkenntnisse der Genomforschung auf die Wirkung von Arzneimitteln wird eine verbesserte Behandlung des einzelnen Patienten durch Steigerung der Wirksamkeit und/oder Verminderung der unerwünschten Wirkungen ermöglicht.

1.4. Klinische Relevanz von Arzneimittel-Interaktionen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind verantwortlich für eine große Zahl von Krankenhauseinweisungen. Mehrere Studien ergaben, dass zwei bis zehn Prozent aller Einweisungen zu Lasten unerwünschter Arzneimittelwirkungen gehen [Colt und Shapiro 1989, Levy et al. 1980]. Zwei Studien bei über 65jährigen Patienten kamen sogar zu dem Ergebnis, dass zehn Prozent [Williamson und Chopin 1980] bzw. 31% [Popplewell und Henschke 1982] der stationären Einweisungen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Verbindung gebracht werden können.
Medizinische und wirtschaftliche Probleme sind die Folge. So können unerwünschte Arzneimittelwirkungen den Krankenhausaufenthalt signifikant verlängern, die Behandlungskosten drastisch erhöhen und das Mortalitätsrisiko der Patienten, die eine unerwünschte Arzneimittelwirkung erleiden, nahezu verdoppeln [Classen et al. 1997].

In den USA sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen die viert- bis sechst-häufigste Todesursache [Lazarou et al. 1998]. Amerikanischen Schätzungen nach entstehen beispielsweise in einem 700-Betten-Krankenhaus allein durch vermeidbare unerwünschte Arzneimittelwirkungen jährlich Kosten in Höhe von 2,8 Millionen Dollar, die Kosten für die Gesamtzahl der unerwünschten Arzneimittelwirkungen belaufen sich hier auf 5,6 Millionen Dollar jährlich [Bates et al. 1997].

Für Deutschland wurden die direkten Kosten, die mit arzneimittelbedingten Krankenhauseinweisungen in Verbindung gebracht werden können, auf ca. 400 Millionen Euro geschätzt [Schneeweiss et al. 2002].

Bis zu 22% aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind Arzneimittel-Interaktionen zuzuschreiben [Borda et al. 1968, Levy et al. 1980]. Arzneimittel-Interaktionen treten gewöhnlich im zeitlichen Zusammenhang mit der Kombination zweier Arzneimittel ein. Weiterhin ist das Spektrum möglicher Interaktionen für die meisten Arzneimittel aus der klinischen Arzneimittelprüfung recht gut bekannt. Dadurch sind Arzneimittel-Interaktionen eher vorhersagbar und vermeidbar als andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen [Johnson et al. 1999]. Neueren Untersuchungen nach sind Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln sogar für ein Drittel aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen verantwortlich, wobei sie rund die Hälfte der mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Verbindung gebrachten Kosten ausmachen [Bates et al. 1997]. Das macht Arzneimittel-Interaktionen zu einem wichtigen Ziel zur Reduktion arzneimittelbezogener Probleme in der Versorgung von Patienten.

Besonderes Augenmerk ist in Bezug auf das Auftreten von Arzneimittel-Interaktionen auf ältere Patienten zu richten. Diese nehmen bis zu dreimal so viele verschriebene Arzneimittel ein wie jüngere Patienten, hauptsächlich bedingt durch die höhere Prävalenz chronischer Erkrankungen [Monane et al. 1997, Herrlinger et al. 2001]. Da viele internistische Patienten ältere Personen sind und entsprechende Begleiterkrankungen aufweisen, ist bei ihnen mit einem höheren Risiko unerwarteter, unerwünschter Arzneimittelwirkungen aufgrund von Interaktionen zu rechnen. Ältere Patienten, die wegen Hypoglykämie, Digoxintoxizität oder Hyperkaliämie stationär aufgenommen werden mussten, hatten ein sechs- bis 20-fach höheres Risiko, dass diese unerwünschte Arzneimittelwirkung durch interferierende Begleitmedikationen hervorgerufen wurde. Bei Beachtung der bekannten Interaktionen wären die unerwünschten Arzneimittelwirkungen zumeist zu verhindern gewesen. Auch bei der

Entlassung aus der Klinik erhalten Patienten häufig (60%) Arzneimittel-kombinationen, die potentielle Interaktionen beinhalten, die in 12,2% der Fälle als schwerwiegend („major severity“) bezeichnet wurden [Juurlink et al. 2003, Klotz et al. 2003]. Dennoch ist dieses Risiko schwer abzuschätzen, weil im Verlauf der klinischen Prüfung von Arzneimitteln lediglich ausgewählte Interaktionen zwischen jeweils zwei Wirkstoffen in kleineren Untersuchungen an gesunden Probanden getestet werden. Aus der Analyse der Medikation „durchschnittlicher“ internistischer Patienten können Ausmaß und Anzahl möglicher Arzneimittel-Interaktionen daher besser abgeschätzt werden als aus Interaktionsstudien mit gesunden Probanden, welche jedoch durch Aufklärung der Interaktionsmechanismen die Grundlage für solche epidemiologischen Untersuchungen bilden [Köhler et al. 2000].

1.5. Bedeutung der Hyperkaliämie

Hyperkaliämie ist eine häufige und weiter zunehmende Erkrankung. Von einer Hyperkaliämie spricht man bei einem Kalium-Serumspiegel von mehr als 5,5 mmol/l [Franz und Gross 2002]. Eine Erhöhung des Serum-Kaliums über 6,5 mmol/l entspricht einer schweren Hyperkaliämie und stellt eine vitale Gefährdung dar. Die Genese ist meist durch das Zusammentreffen mehrerer Faktoren bedingt. Diese sind nicht selten iatrogen verursacht. Zunehmendes Alter des Patienten, Diabetes mellitus, Störungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, antibiotische Hochdosistherapie und Immunsuppressiva sind Ursachen der Hyperkaliämie. Die Inzidenz der Hyperkaliämie schwankt je nach Autorenangaben zwischen ein und zehn Prozent aller hospitalisierten Patienten [Paice et al. 1983, Moore et al. 1989, Shemer et al. 1983]. Die Hyperkaliämie betrifft insbesondere ältere Patienten nach dem 65. Lebensjahr. Die Prävalenz von Erkrankungen mit häufigen Nierenbeteiligungen, wie Diabetes mellitus und Hypertonie, ist in dieser Altersgruppe deutlich erhöht. Die Klinik der Hyperkaliämie ist unspezifisch. Die Patienten berichten über ein „Kribbeln“ in der Muskulatur, Gliederschwere oder in schweren Fällen über Muskellähmung. Herzrhythmusstörungen, im EKG zeigen sich diese als zeltförmig überhöhte T-Wellen, schenkelblockartig veränderte QRS-Komplexe und verlängerte QT-Strecken, kann der Patient als „Herzklopfen“ bemerken. Höhergradige

Herzrhythmusstörungen können sich als Synkopen oder gar als kardiogener Schock manifestieren. EKG-Veränderungen findet man fast bei allen Patienten mit einem Kalium von mehr als 6,7 mmol/l [Franz und Gross 2002, Dreifus et al. 1956]. Ein deutlich erhöhter Kalium-Serumspiegel kann jedoch auch symptomlos bleiben, insbesondere wenn es zu einem schleichenden Anstieg des Kaliums kommt, und wird nur zufällig im Rahmen der Labordiagnostik entdeckt [Fliser 2003].

Bei der Differentialdiagnose der Hyperkaliämie muss unterschieden werden zwischen einer Pseudohyperkaliämie und einer exogen bedingten Hyperkaliämie. Eine Pseudohyperkaliämie kann durch Zelluntergang im Rahmen einer falschen Blutabnahme-Technik oder aufgrund langer Transportwege oder Lagerzeiten der Proben ausgelöst werden.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion sind exogen bedingte Hyperkaliämien nicht möglich. Erst bei stark eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatininclearance von weniger als 20 ml/min kann es allein aufgrund der Nierenleistung schon bei normaler Kaliumzufuhr zu Hyperkaliämien kommen. Bei einer weniger gravierenden Nierenfunktionseinschränkung müssen weitere prädisponierende Faktoren hinzukommen, um eine Hyperkaliämie hervorzurufen.

Neben einer erhöhten Zufuhr von Kalium sind eine fehlende renale Elimination sowie andere Störfaktoren entscheidende Auslöser für das Auftreten von Hyperkaliämien.

Aldosteron kann, z.B. bei erhöhter Kaliumzufuhr, eine verstärkte Kaliumsekretion in das Tubuluslumen bewirken. Daraus erklärt sich, insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion, dass Störungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) zu Hyperkaliämien führen können. ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Spironolacton, nicht-steroidale Antirheumatika [Wen 1994] und Heparin [Oster et al. 1995] inhibieren das RAAS [Franz et al. 2002]. Des weiteren kann es durch Arzneistoffe wie Ciclosporin A, kaliumsparende Diuretika (Amilorid und Triamteren) und das Antibiotikum Cotrimoxazol (aufgrund struktureller Ähnlichkeit zu Triamteren) zu einer Hemmung der tubulären Sekretion von Kalium im distalen Tubulus kommen. Als Hyperkaliämie induzierend wurde es bislang zumeist bei geriatrischen Patienten beschrieben [Perazella 1996]. Jedoch kann dies auch bei Patienten auftreten, die zusätzlich zu dem Antibiotikum bereits einen ACE-Hemmer einnehmen [UAW-Datenbank der AkdÄ 1998].

β-Blocker, Ciclosporin A und Digitalis hemmen außerdem die Na^+/K^+-ATPase [Clausen et al. 1983, Deppe et al. 1997, Smith 1988], was zu einer verminderten

Kalium-Aufnahme in die Zellen führt. Das gleiche passiert beim Diabetes mellitus [Mimura et al. 1992, Franz et al. 2002].

Kommt es durch Einwirkung dieser Pharmaka zu einer Hyperkaliämie, so spricht man hierbei von medikamenteninduzierten Hyperkaliämien. Bei gleichzeitiger Applikation von zwei oder mehreren Arzneistoffen mit diesem Wirkmechanismus ist die Hyperkaliämie die Folge einer pharmakodynamischen Arzneimittel-Interaktion, wie bereits unter 1.2.1. am Beispiel der Kombination eines ACE-Hemmers mit einem kaliumsparenden Diuretikum wie Spironolacton dargestellt.

Besondere Bedeutung gewann die Kombination von ACE-Hemmer und Spironolacton durch die Veröffentlichungen der RALES-Studie (Randomised Aldactone Evaluation Study) [RALES 1996]. Der ACE-Hemmer ist u.a. in der Behandlung der Herzinsuffizienz unverzichtbar geworden [Yusuf et al. 2000, Lewis et al. 1993]. In der RALES-Studie wurde die Überlegenheit einer kombinierten Gabe von ACE-Hemmern mit Spironolacton zur Behandlung der Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) gegenüber der alleinigen Gabe von ACE-Hemmern gezeigt. Die Rate der Hospitalisierungen wurde um 35% gesenkt [Pitt et al. 1999]. Untersuchungen nach Veröffentlichung der RALES-Studie zeigen anstatt einer Verringerung der Krankenhauseinweisungen aufgrund schwerer Herzinsuffizienz einen Anstieg in der Zahl der Krankenhauseinweisungen aufgrund von Hyperkaliämien. Die Zahl stieg von 2,4 / 1000 Patienten im Jahr 1994 (vor der RALES-Studie) auf 11,0 / 1000 Patienten im Jahr 2001 (nach der RALES-Studie) [Juurlink et al. 2004]. Als Ursache wurden Fehler in der Umsetzung der Studienergebnisse in die Praxis vermutet. Spironolacton wurde aufgrund der oben beschriebenen Arzneimittel-Interaktion – die RALES-Studienpatienten erhielten zusätzlich einen ACE-Hemmer – in niedriger Dosierung eingesetzt. Des weiteren wurden in der täglichen Praxis die Kalium-Spiegel nicht so engmaschig kontrolliert wie in der Studie. Weitere Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie, wie eingeschränkte Nierenfunktion oder ein Diabetes mellitus, aber auch die Verordnung von β-Blockern, von nichtsteroidalen Antiphlogistika oder die Gabe von Heparin fanden keine genügende Beachtung bei der Umsetzung der Richtlinien der RALES-Studie in die Praxis [Juurlink et al. 2004].

Im Rahmen dieser Studienergebnisse erscheint eine Analyse und genauere Beleuchtung der Ursachen für das Auftreten von Hyperkaliämien notwendig.

1.6. Zielsetzung der Arbeit

Die koronare Herzkrankheit, die Herzinsuffizienz und die Hypertonie gehören zu den häufigsten Diagnosen sowohl im ambulanten, als auch im stationären Bereich [ZaeFQ 2000, Statistisches Bundesamt 2003] und die für sie spezifischen Medikamente können nicht selten mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Verbindung gebracht werden [Kellaway und McCrae 1973, Hallas et al. 1992]. In der vorliegenden Arbeit wurden zum einen in Form einer Arzneiverordnungs-Studie 118 Patienten mit den Leitdiagnosen koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Hypertonie in zwei Hamburger Krankenhäusern (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) und Klinikum Nord) bezüglich ihrer hausärztlichen Medikation und der stationären Entlassungsmedikation hinsichtlich des Vorkommens unerwünschter Arzneimittelwirkungen untersucht. Zum anderen wurde das Auftreten von Hyperkaliämien am UKE analysiert.

Es waren die Ziele der vorliegenden Arbeit,

1. die sich aus den Verordnungen eines internistischen Patientenkollektivs ergebenden potentiellen Arzneimittel-Interaktionen, deren klinische Manifestation, sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Therapiemängel quantitativ und qualitativ zu erfassen.

2. die Häufigkeit, mit der klinisch manifeste Arzneimittel-Interaktionen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Therapiemängel Ursache einer Krankenhauseinweisung sind, zu ermitteln.

3. die Daten eines Universitätskrankenhauses denen eines allgemeinen Krankenhauses gegenüberzustellen.

4. eine Ursachenanalyse der Hyperkaliämie als Manifestation einer unerwünschten Arzneimittelwirkung an einem Universitätsklinikum durchzuführen.

2. Methodik

2.1. Patienten und Datensammlung

In der vorliegenden Arbeit wurde am Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie, Abteilung Klinische Pharmakologie, am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) durch pharmakologische Untersuchungen in einer Kohortenstudie die Quantität und Qualität von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Bereich der Inneren Medizin erfasst. Es wurde untersucht, inwieweit Arzneimittel-Interaktionen zu stationären Aufenthalten führen, diese verlängern und wie dies hätte vermieden werden können. Dazu wurde von zwei unterschiedlichen Gesichtspunkten ausgegangen:

Zum einen wurde ein Patientenkollektiv nach einem definierten Kriterienkatalog erfasst, ohne zunächst zu wissen, ob sich bei diesen Patienten Interaktionen, potentiell oder klinisch manifest, finden würden. Die Rekrutierung der Patienten wurde parallel an zwei Hamburger Kliniken durchgeführt: dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. Wenzel von der Klinik für Innere Medizin / Nephrologie und Herrn Dr. de Weerth von der Medizinischen Kern- und Poliklinik auf den medizinisch / radiologisch / chirurgischen Stationen 9 und 10 sowie der nephrologischen Station 61o; am Klinikum Nord mit Herrn Prof. Dr. Carstens von der Medizinischen Klinik im Betriebsteil Ochsenzoll auf den medizinischen Stationen 2, 3 und 4. Dies diente dem Vergleich der Daten eines Universitätskrankenhauses mit denen eines Allgemeinen Krankenhauses.

Zum anderen wurde ein Patientenkollektiv gewählt, bei dem durch eine definierte klinische Manifestation eine unerwünschte Arzneimittelwirkung belegbar war. Dazu wurden während eines definierten Zeitraumes mit Hilfe von Herrn PD Dr. Jung vom Zentrallaboratorium, Abteilung für Klinische Chemie, des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf alle im UKE auftretenden erhöhten Kalium-Serum-konzentrationen (Kalium $\geq$ 6mmol/l) gemessen und ausgewertet.

2.2. Arzneiverordnungs-Studie

Für das erste Patientenkollektiv wurden im Zeitraum von April 2002 bis Februar 2004 parallel am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) und am Klinikum Nord (KN) jeweils 62 bzw. 58 Patienten erfasst.

Einschlusskriterien zur Aufnahme in die Studie waren vorrangig Patienten mit den Leitdiagnosen koronare Herzkrankheit (KHK), Herzinsuffizienz (CHF) und Hypertonie; weiterhin durften die Patienten nicht aus einem anderen Krankenhaus in das jeweilige Klinikum überwiesen worden sein, da die klinische Manifestation unerwünschter Arzneimittelwirkungen der Medikation des Hausarztes entscheidend war.

In einer vorangegangenen Studie [Köhler et al. 2000] wurden die theoretisch denkbaren Interaktionen, die zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme erfasst wurden, ausgewertet. In der jetzt durchgeführten Untersuchung sollte nun der Bezug zur tatsächlichen klinischen Manifestation von unerwünschten Arzneimittelwirkungen hergestellt werden.

Die schriftliche Einverständniserklärung der Patienten war außerdem Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie (Patientenaufklärung und Einverständniserklärung im Anhang unter 7.1.2. und 7.1.3.).

Die Patienten wurden im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durch die Durchsicht der Akten und Planetten auf den entsprechenden Stationen ausgewählt, und nach Einwilligung wurde der Fragebogen mit Hilfe des Patienten und seiner Patientenakte vervollständigt.

Im Klinikum Nord wurden die Patienten in einer ersten Auswahl über durchgeführte Echokardiographien ermittelt. So wurden die Patienten selektiert, die sich aufgrund eines kardiologischen Vorfalls in Behandlung befanden und es konnte ermittelt werden, auf welcher der drei medizinischen Stationen sich der Patient befand. Diese Daten und die Eignung für die Studie wurden auf der entsprechenden Station überprüft. Im Weiteren wurde so verfahren wie im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Mit dem Fragebogen wurde anhand der Aussagen des Patienten und Daten aus der Patientenakte die Hausmedikation vor der Einweisung in die jeweilige Klinik erfasst, sowie außerdem:

- Alter
- Geschlecht
- Liegedauer
- Einweisungs- und Begleitdiagnosen
- Laborwerte bei Einweisung.

Die Entlassungsmedikation wurde den zumeist vorläufigen Entlassungsbriefen der behandelnden Ärzte an den Hausarzt entnommen und im Fragebogen ergänzt. Der komplette Fragebogen befindet sich im Anhang 7.1.1.
Für die Auswertung wurde sowohl für die Medikation bei Einweisung in die jeweilige Klinik (hausärztliche Medikation), als auch für die Medikation bei Entlassung (stationäre Therapieempfehlung) eine Interaktionsanalyse mit Hilfe der ABDA® Datenbank sowie Micromedex® (Drug Reax®) durchgeführt (siehe 2.4.).
Für 116 Patienten lagen vollständige Datensätze, also Medikation bei Einweisung sowie Medikation bei Entlassung, vor. Bei 4 Patienten (1 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf : 3 Klinikum Nord) konnte keine Entlassungsmedikation bewertet werden, da die Patienten während des Klinikaufenthaltes verstarben.
Eine detaillierte Übersicht über die Charakteristik der Patienten findet sich in Tabelle 2.

	Gesamt	**Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**	**Klinikum Nord**
Anzahl	118	60	58
Geschlecht (m / w)	62 / 56	33 / 27	29 / 29
Alter [Jahre]	71,5 ± 1,1	67,3 ± 1,6	75,7 ± 1,4

Tab. 2: Charakteristik der Patienten in der Arzneiverordnungs-Studie

2.3. Hyperkaliämie-Studie

Für das zweite Patientenkollektiv wurden ausschließlich im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf im Zentrallabor alle Kalium-Serumkonzentrationen gemessen und bei Patienten mit Kalium-Konzentrationen ≥ 6 mmol/l eine Ursachenanalyse durchgeführt.

In einem Zeitraum von neun Monaten (Mai 2003 und Dez.2003 bis Juli 2004) wurden insgesamt 626 Patienten mit Kalium-Konzentrationen ≥ 6 mmol/l erfasst.
Aus diesem Patientenkollektiv wurden zunächst alle Kinder (= Patienten < 18 Jahre) selektiert. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass auch hier alle Patienten eine Einverständniserklärung (siehe Anhang 7.2.2. und 7.2.3.) zur Teilnahme an der Untersuchung abgeben mussten. Bei Kindern hätten die Eltern als Erziehungsberichtigte die Einverständniserklärung unterzeichnen müssen. Dies wäre jedoch nur praktikabel gewesen, sofern sich jemand auf der Station befunden hätte, der dies hätte umsetzen können, sobald die Eltern vor Ort sind. Da auf den pädriatischen Stationen niemand das Projekt begleiten konnte, wurde auf die Auswertung der Daten von Kindern verzichtet.
Dialyse-Patienten haben ursächlich hohe Kalium-Serumkonzentration, daher wurden sie mit Hilfe von Herrn PD Dr. Wenzel (Nephrologie) herausgefiltert. So konnte dies bei der Untersuchung berücksichtigt werden.
Mit dem verbleibenden Patientenkollektiv wurde wie folgt verfahren:
Die Patienten wurden auf den entsprechenden Stationen aufgesucht. Nach erfolgter Patientenaufklärung und Einwilligung des Patienten wurden mit Hilfe eines Dokumentationsbogens (vollständiger Dokumentations- bzw. Fragebogen siehe Anhang 7.2.1.) die folgenden Daten erfasst:

- Alter
- Geschlecht
- Station
- Aufnahme- bzw. Leitdiagnose
- Labor-Parameter (Kalium, LDH, Kreatinin)
- Medikation zum Zeitpunkt des Auftretens der Hyperkaliämie

Somit teilte sich das Kollektiv der Patienten der Hyperkaliämie-Studie in einer ersten Übersicht wie folgt auf:

- Kinder
- dialysepflichtige Patienten
- zu befragende Patienten,

wobei sich die zu befragenden Patienten weiter unterteilten in zwei Gruppen:

- befragt
- nicht-befragt

Zu dem Kollektiv „nicht-befragt“ zählten Patienten, die nur kurzfristig in den Ambulanzen der Klinik waren, sowie Patienten, bei denen eine Einsicht in die Akte nicht möglich war oder die nicht bereit waren, an der Studie teilzunehmen.
Bei den Patienten, bei denen eine Ursachenanalyse des erhöhten Kaliums mit Hilfe unseres Dokumentationsbogens vorgenommen werden konnte („Patienten – befragt“), wurde unterschieden zwischen Patienten, bei denen die Ursache der Hyperkaliämie aus den Daten erklärbar war („Ursache bekannt“) und solchen, bei denen die Ursache nicht erklärbar war („Ursache unbekannt“).
Aufgrund der bereits in der Einleitung (Punkt 1.5.) dargestellten Ursachen für Hyperkaliämien, ergab sich für das Kollektiv „Ursache bekannt“ folgende Kategorisierung:

- unter ACE-Hemmer
- nach Kalium-Gabe
- bei Niereninsuffizienz
- Fehlabnahmen
- Sonstige

Es liegen 100 Datensätze befragter Patienten vor, die sich aus einer Gesamtzahl von 626 in einem Zeitraum von neun Monaten aufgetretenen Hyperkaliämien am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf ergaben.
Eine detaillierte Übersicht über die Charakteristik der Patienten findet sich in Tabelle 3.

	befragte Patienten mit Hyperkaliämie im UKE
Anzahl	100
Geschlecht (m / w)	61 / 39
Alter [Jahre]	63,5 ± 1,7
Ursache (bekannt / unbekannt)	84 / 16

Tab. 3: Charakteristika der Patienten der Hyperkaliämie-Studie

2.4. Analyse potentieller und klinisch manifester Arzneimittel-Interaktionen

Für jeden befragten Patienten des ersten Kollektivs (Arzneiverordnungs-Studie) wurde für beide dokumentierten Zeitpunkte – „Medikation bei Aufnahme“ (hausärztliche Medikation) und „Medikation bei Entlassung“ (stationäre Therapieempfehlung) – die verschriebene Medikation auf potentielle Arzneimittel-Interaktionen überprüft und nach Art und Anzahl analysiert.

Dies erfolgte mit dem Interaktionsmodul der ABDA® Datenbank des ABDATA-Pharma-Daten-Service, dem früheren Arzneibüro der ABDA („Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände“), sowie mit Hilfe der Micromedex® Datenbank (DrugDex®, DrugReax®). Das Interaktionsmodul der ABDA® Datenbank enthielt zum Zeitpunkt der Analyse 770 Dokumente.

Ferner wurden weitere Informationsquellen wie Martindale® und diverse aktuelle Monographien sowie die vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. in der Roten Liste® 2002 und in den Fachinformationen der Fertigarzneimittel (FachInfo entsprechend den Anforderungen des § 11a Arzneimittelgesetz) publizierten Kriterien für Neben- und Wechselwirkungen herangezogen. Letzteres diente insbesondere zur Prüfung, inwieweit neben einer Arzneimittel-Interaktion eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (Nebenwirkung eines einzelnen Arzneistoffes) verantwortlich für eine Klinikeinweisung war.

Auf eine Einteilung der Interaktionen nach ihrem potentiellen Schweregrad wie bei Köhler [Köhler et al. 2000] wurde hier verzichtet, da es für die vorliegende Fragestellung nicht relevant war. Stattdessen wurde – sofern anhand der Interaktionsanalysen potentielle Interaktion(en) bei der hausärztlichen Medikation ermittelt worden war(en) – geprüft, inwieweit eine klinische Manifestation vorlag.

Dazu wurde eine Übersichtstabelle über mögliche potentielle Interaktionen mit ihrer klinischen Symptomatik und den dazugehörigen Laborparametern erstellt (siehe Anhang 7.3.1.).

Mit Hilfe dieser Tabelle und anhand der Daten aus den Fragebögen bezüglich Laborparametern und Einweisungsdiagnose des Patienten konnte festgestellt werden, ob bei den ermittelten potentiellen Interaktionen eine klinische Manifestation vorlag. Dies wurde durch die Angaben in den stationären Entlassungsbriefen verifiziert.

Die Prüfung der Interaktionen erfolgte anhand der Arzneistoffnamen, die Beschreibung der Wechselwirkungen (siehe Interaktionsübersicht im Anhang) auf Stoffgruppen-Ebene (z.B. ACE-Hemmer), da die Interaktionen zumeist Stoffgruppen-spezifisch waren. Die Klassifikation der Wirkstoffe erfolgte ferner entsprechend dem ATC-Code (Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation) nach Empfehlung der WHO (Weltgesundheitsorganisation) [Schwabe 2004]. Waren zwei wirkstoff-gleiche Fertigarzneimittel verschrieben worden, wurde die Interaktion nur einfach gezählt. Bei nicht identischen Wirkstoffen von Fertigarzneimitteln in derselben Stoffgruppe, erfolgte die Zählung der entsprechenden Interaktionen getrennt. Die Angaben zu Tages- und Einzeldosierungen waren zumeist zu unzuverlässig, als dass sie hätten berücksichtigt werden können.

2.5. Analyse der Häufigkeit der Hyperkaliämie als Manifestation einer unerwünschten Arzneimittelwirkung

Mit dem zweiten Patientenkollektiv (Hyperkaliämie-Studie), welches ausschließlich aus Patienten des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf rekrutiert wurde, wurde ein klinisches Symptom auf seine Ursächlichkeit überprüft.

Der Normbereich der Klinischen Chemie für Kalium liegt bei 3,5-5,0 mmol/l. Da möglichst eindeutig erhöhte Kalium-Serumspiegel – ggf. mit klinischer Symptomatik – erfasst werden sollten, wurden für diese Analyse ausschließlich Kalium-Konzentrationen $\geq$ 6,0 mmol/l gewertet.

Ein deutlich erhöhter Kalium-Serumspiegel kann symptomlos bleiben (ohne EKG-Veränderungen) und wird nur zufällig im Rahmen der Labordiagnostik entdeckt.

In einem solchen Fall sollte stets das Vorliegen einer Pseudohyperkaliämie ausgeschlossen werden, um unnötige Therapien zu vermeiden.

Eine Pseudohyperkaliämie kann durch eine erneute Kalium-Messung in einer zweiten Blutprobe ohne venöse Stauung oder Traumatisierung der Erythrocyten durch Luftblasenbildung während der Blutentnahme und ohne Transportverzögerung zum Labor ausgeschlossen werden. Daher wurde eine Pseudohyperkaliämie bei einer zweiten Kalium-Konzentration im Normbereich anerkannt. Weiterhin wurde als zusätzliches Kriterium die LDH-Aktivität (Lactat-Dehydrogenase-Aktivität) mitbestimmt.

Die Lactat-Dehydrogenase kommt in fast allen Gewebe-Arten vor und ist damit zunächst ein unspezifischer Parameter, der bei einer Vielzahl von Erkrankungen erhöht sein kann. Da sich LDH jedoch unter anderem in den roten Blutkörperchen befindet, kann es bei einer Pseudohyperkaliämie aufgrund einer hämolytischen Probe unter Umständen zu einer Erhöhung der LDH-Aktivität im Serum kommen und dies somit ein weiterer Beleg für das Vorliegen einer Pseudohyperkaliämie sein.
Die Normwerte für die LDH sind je nach Alter unterschiedlich (Tabelle 4).

Alter	Normwerte in [U/l]
bis 20 Tage	225 - 600
bis 15 Jahre	120 - 300
Männer > 15 Jahre	135 - 225
Frauen > 15 Jahre	135 - 214

Tab. 4: Übersicht altersabhängige LDH-Normwerte

Die LDH-Aktivität ist zudem individuell verschieden, so dass es sinnvoll wäre, bei jedem Patienten mit Kalium ≥ 6,0 mmol/l zusätzlich zu der LDH-Aktivität aus der Probe mit der erhöhten Kalium-Konzentration eine LDH-Aktivität aus einer Probe mit Kalium im Normbereich zum Vergleich zu haben. Dies erwies sich in der Praxis jedoch als nicht umsetzbar, da in den meisten Fällen aus älteren Proben (vor Hyperkaliämie) keine LDH-Messungen vorlagen. Somit kann eine erhöhte LDH-Aktivität nur an zweiter Stelle nach der Bestimmung eines Kontrollwertes der Kalium-Serumkonzentration als Beleg für eine Pseudohyperkaliämie dienen.
Da die Kalium-Ausscheidung zu etwa 90 Prozent über die Niere erfolgt, prädisponiert jede renale Funktionsstörung zur Hyperkaliämie. Als Charakteristikum für die Nierenfunktion kann der Kreatinin-Konzentration im Serum angesehen werden. Daher wurde neben der Ursprungskalium-Konzentration, ggf. einer Kalium-Kontrollmessung und der LDH-Aktivität zusätzlich die Kreatinin-Konzentration bestimmt.
Der Normbereich für Kreatinin liegt bei Erwachsenen bei 0,6 – 1,3 mg/dl. Bei einer Kreatinin-Konzentration > 1,3 mg/dl und entsprechenden Hinweisen in der Patientenakte wurde eine Niereninsuffizienz als Ursache für eine Hyperkaliämie akzeptiert.

Hervorzuheben ist weiterhin die Hyperkaliämie als bekannte Nebenwirkung des Aldosteron-Antagonisten Spironolacton, insbesondere in Kombination mit einem ACE-Hemmer als Arzneimittel-Interaktion.
Dies wurde erfasst in der Kategorie „unter ACE-Hemmer“.

2.6. Berechnungen und statistische Auswertung

Alle quantitativen Angaben zur Verordnungshäufigkeit wurden als Mittelwert ± Standardfehler dargestellt, wobei sich der Standardfehler berechnet als

$$\text{Standardfehler} = \frac{\text{Standardabweichung}}{\sqrt{(\text{Anzahl der Beobachtungen} - 1)}} \qquad \text{(Formel 1)}$$

Die längsschnittlichen Analysen des Verordnungsverhaltens (Medikamente / Patient) wurde mittels Varianzanalyse und Korrektur des p-Wertes für wiederholte Messungen nach Scheffé auf statistische Signifikanz geprüft.
Bei der Interaktionsprüfung wurden die Häufigkeiten der gefundenen potentiellen und klinisch manifesten Arzneimittel-Interaktionen anhand der Fragebögen für die Zeitpunkte „Medikation bei Aufnahme in die Klinik“ und „Medikation bei Entlassung“ gezählt und in absoluten Häufigkeiten ausgedrückt.
Eine univariate Korrelationsanalyse wurde für die Zahl der Interaktionen mit den Einflußgrößen „Alter des Patienten“, „Zahl der verordneten Medikamente“ und „Dauer des Krankenhausaufenthaltes“ durchgeführt. Theoretisch entspricht die Zahl aller denkbaren Arzneimittel-Interaktionen für eine gegebene Anzahl von Medikamenten dem Binomialkoeffizienten der Anzahl dieser Medikamente (beispielsweise würde sich bei 6 verschriebenen Arzneimitteln die Zahl der theoretisch möglichen Interaktionen auf 5 + 4 + 3 + 2 + 1 = 15 belaufen). Dies lässt sich errechnen als

$$\text{Zahl denkbarer Interaktionen} = \frac{\text{Medikamentenzahl} * (\text{Medikamentenzahl} - 1)}{2} \qquad \text{(Formel 2)}$$

was der Berechnung des Binomialkoeffizienten „Medikamentenzahl über zwei“ entspricht. Daher wurde zusätzlich die Häufigkeit der Interaktionen mit dem Binomialkoeffizienten der Zahl der verordneten Arzneimittel korreliert.

Bei einer multivariaten Korrelationsanalyse der potentiellen sowie der klinisch manifesten Interaktionen wurden Alter des Patienten, Zahl der verschriebenen Arzneimittel und das jeweilige Klinikum als zusätzliche unabhängige Variablen betrachtet.

Statistische Signifikanz wurde in allen Fällen für $p < 0,05$ anerkannt.

3. Ergebnisse

3.1. Analysen der Arzneiverordnungs-Studie

3.1.1. Analyse der Verordnungsfrequenzen

Für die Betrachtung der Verordnungen zu den verschiedenen Zeitpunkten – bei Aufnahme, bei Entlassung, Gesamt – wurden die verschiedenen Stoffklassen in Tabelle 4 in absteigender Reihenfolge ihres prozentualen Anteils am Gesamt-Patientenkollektiv (118 Patienten bei Aufnahme in beiden Kliniken + 114 Patienten bei Entlassung in beiden Kliniken = 232 Patienten insgesamt) aufgeführt.
Eine genaue Übersicht über die Verteilung der Verordnungen auf die einzelnen Arzneistoffe findet sich im Anhang (Tabelle 7.3.5.).

Stoffklasse	**ATC-Code**	**Auf-nahme**	**Ent-lassung**	**Gesamt**	**Auf-nahme**	**Ent-lassung**	**Gesamt**
		Anteil absolut			**Anteil in Prozent [%]**		
Diuretika	C03	95	111	206	80,5	97,4	88,7
kaliuretische Diuretika	*C03AA/CA*	*65*	*78*	*143*	*55,2*	*68,5*	*61,6*
kaliumsparende Diuretika	*C03EA*	*18*	*28*	*46*	*15,3*	*24,7*	*19,8*
sonstige Diuretika	C03BA/CA	12	5	17	10,2	4,4	7,3
Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems	C09	69	90	159	58,5	78,9	68,5
ACE-Hemmer	*C09A*	*48*	*66*	*114*	*40,7*	*57,9*	*49,1*
Angiotensin II-Antagonisten	*C09CA*	*21*	*24*	*45*	*17,8*	*21,1*	*19,4*
Calcium-Kanal-Blocker	C08	48	65	113	40,7	57,0	48,7
β-Adrenorezeptor-Antagonisten	C07A	45	48	93	38,1	42,1	40,1
Thrombocyten-Aggregations-Hemmer	B01AC06	41	47	88	34,8	41,2	37,9
HMG-CoA-Reductasehemmer	C10AA	23	47	70	19,5	41,2	30,2
Antithrombotische Mittel	B01A	17	33	50	14,6	28,9	21,6
Herzglykoside	C01AA	21	21	42	17,8	18,4	18,1
Xanthin-Oxidase-Inhibitoren / Urikostatika	M04AA01	19	19	38	16,1	16,7	16,4
Antidiabetika	A10	21	15	36	17,8	13,2	15,5
Glucocorticoide	H02AB	13	15	28	11,0	13,2	12,1
Immunsuppressiva	L04A	14	12	26	11,9	10,5	11,2
Antiarrhythmika	C01BD01	5	8	13	4,2	7,0	5,6
Kalium-Präparate	A12B	5	6	11	4,2	5,2	4,7

Tab. 4: Verordnungsfrequenz der einzelnen Stoffgruppen zu den jeweiligen Betrachtungszeitpunkten, absolut und prozentual, bezogen auf das Gesamt-Patientenkollektiv.

An der Spitze der am häufigsten verordneten Medikamentengruppen steht mit 88% des Gesamt-Patientenkollektivs mit weitem Abstand die Stoffklasse der Diuretika,

wobei kaliuretische Diuretika einen Anteil von 61,6% und kaliumsparende Diuretika einen Anteil von 19,8% ausmachen; danach folgen die Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems mit 68,5% des Gesamt-Patientenkollektivs – ACE-Hemmer 49,1%, Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten 19,4%.
Bemerkenswert ist vor allem, dass 97,4% der Patienten mit einem Diuretikum entlassen wurden, wobei der Anteil der Patienten, die bereits mit einem Diuretikum eingeliefert wurden, bereits bei 80,5% lag.
Bei den Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems dagegen wurden nur 58,5% der Patienten mit einem Medikament dieser Stoffgruppe eingeliefert, 78,9% damit jedoch entlassen.
Ein ähnlich hoher Anstieg in der Verordnungsfrequenz (14 - 22%) vom Zeitpunkt der Aufnahme zum Zeitpunkt der Entlassung fand sich bei der Stoffklasse der Calcium-Kanal-Blocker, den HMG-CoA-Reduktasehemmstoffen, sowie den anti-thrombotischen Mitteln.
Bei allen anderen Stoffklassen ergab sich lediglich ein leichter Anstieg (0,6 – 7%) von den Verordnungen bei Aufnahme zu denen bei Entlassung.
Lediglich bei der Stoffklasse der Antidiabetika und der Immunsuppressiva kam es zu einem leichten (4,6% und 1,4%) Rückgang der Verordnungsfrequenz vom Zeitpunkt der Aufnahme zum Zeitpunkt der Entlassung. Für die Stoffklasse der Antidiabetika ist zu erwähnen, dass sich der Rückgang in der Verordnungsfrequenz durch ein Absetzen oraler Antidiabetika aufgrund regelmäßiger, intensiver stationärer Blutzuckerkontrollen begründet (vgl. dazu 3.3.2. Fallbericht 2).
Bei der Hälfte der für die Analyse der Verordnungen untersuchten Medikamente und Medikamentengruppen fand sich eine Verordnungsfrequenz von über 20% Verordnungen bezogen auf das Gesamt-Patientenkollektiv.

3.1.2. Analyse der Diagnosen

Neben der Analyse der Verordnungsfrequenzen wurde zur weiteren Klassifizierung der Patientenkollektive der beiden Kliniken eine vergleichende Betrachtung der Diagnosen der Patienten durchgeführt.
Die Erfassung der Einweisungsdiagnosen der Patienten bei Aufnahme basierte zum einen auf den Daten aus den Patientenakten auf den Stationen, zum anderen auf

den Aussagen der Patienten bei deren Befragung. Diese Daten erwiesen sich als nicht sehr einheitlich und auswertbar. Daher wurden zur Charakterisierung der Diagnosen der beiden verschiedenen Patientenkollektive die Diagnosen der stationären Entlassungsempfehlungen an den Hausarzt verwendet; hier wurden alle Erkrankungen des Patienten sowohl vor Einweisung in die Klinik als auch diejenigen, die bei Einweisung in die Klinik bzw. während des aktuellen Krankenhausaufenthaltes neu diagnostiziert wurden, aufgeführt.

In der ambulanten und stationären Versorgung werden die Diagnosen seit dem 1. Januar 2000 nach der ICD-10 – „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“; Ziffer 10 bezeichnet deren 10. Revision – verschlüsselt. Diese Klassifikation wurde von der Weltgesundheitsorganisation erstellt und von DIMDI – Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information – ins Deutsche übertragen; seit dem 1. Januar 2004 trägt die deutsche Adaption den Namen ICD-10-GM (German Modification). Diese Verschlüsselung sollte von den behandelnden Ärzten für die Darstellung der Diagnosen in den stationären Entlassungsempfehlungen verwendet werden.

Im Klinikum Nord wurden in den Entlassungsbriefen sämtliche Diagnosen über die ICD-10-Kennung verschlüsselt, im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf nur sehr sporadisch. Somit wurde im Klinikum Nord die Anzahl der Diagnosen anhand der ICD-10-Kennung erfasst, im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf anhand der aufgelisteten Diagnosen der stationären Entlassungsempfehlung. Dies ergab ein Verhältnis von 6,8 ± 0,4 Diagnosen / Patient für das Klinikum Nord gegenüber 10,3 ± 0,5 Diagnosen / Patient für das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Bezogen auf die für die Auswahl der Patienten gewählten Leitdiagnosen koronare Herzkrankheit (KHK), Herzinsuffizienz (CHF) und Hypertonie ergab sich folgende Verteilung (Tabelle 5):

	KHK	**CHF**	**Hypertonie**	**Sonstige**
Leitdiagnose	15,2%	21,2%	21,2%	42,4%
Nebendiagnose	19,5%	7,6%	42,4%	30,5%

Tab. 5: Prozentuale Verteilung der Leit- und Nebendiagnosen zum Zeitpunkt „bei Einweisung“.

3.1.3. Analyse potentieller Arzneimittel-Interaktionen

3.1.3.1. Zahl der potentiellen Interaktionen

Bei Aufnahme in die Kliniken wurden insgesamt 252 potentielle Interaktionen ermittelt. Damit ergeben sich durchschnittlich 1,05 Interaktionen / Patient (Tabelle 6). Für den Betrachtungszeitpunkt „bei Entlassung“ waren es 322 potentielle Interaktionen und daraus folgend 1,37 Interaktionen / Patient.

Analysiert man diese Daten für die beiden Kliniken getrennt, so ergeben sich deutliche Unterschiede in der Zahl potentieller Interaktionen / Patient; insbesondere zum Betrachtungszeitpunkt „bei Aufnahme“.

Bezieht man in diese Analyse die Medikamente / Patient mit ein, so zeigt sich, dass in Verbindung mit einer geringeren Zahl potentieller Interaktionen / Patient von 0,79 im Klinikum Nord gegenüber dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf mit 1,3 potentiellen Interaktionen / Patient jeweils bei Aufnahme auch eine deutlich geringere Zahl an Medikamenten / Patient – nämlich 5,7 im Klinikum Nord (Streubreite: 1 bis 17 Medikamente / Patient) bei Aufnahme gegenüber 7,2 Medikamenten / Patient im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Streubreite: 1 bis 19 Medikamente / Patient) – auszumachen ist (Tabelle 6).

	„bei Aufnahme“	**„bei Entlassung“**
Interaktionen/Patient		
UKE	1,3	1,32
KN	0,79	1,42
Mittelwert	*1,05*	*1,37*
Medikamente/Patient		
UKE	7,2	7,9
KN	5,7	7,7
Mittelwert	*6,45*	*7,8*
Interaktionen/Medikament		
UKE	0,18	0,17
KN	0,13	0,18
Mittelwert	*0,16*	*0,18*

Tab. 6: Anzahl gefundener Arzneimittel-Interaktionen in der Medikation zu den beiden Betrachtungszeitpunkten „bei Aufnahme“ und „bei Entlassung“.
UKE: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; KN: Klinikum Nord

Unter Berücksichtigung des Betrachtungszeitpunktes „bei Entlassung“ in der Auswertung Medikamente / Patient lässt sich für das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf nur ein leichter Anstieg in der Anzahl der Medikamente, die pro Patient verordnet worden waren, von der Aufnahme zur Entlassung feststellen, während im Klinikum Nord in der Entlassungsmedikation im Durchschnitt zwei Medikamente mehr als in der Medikation bei Aufnahme zu finden waren (Tabelle 6).
Die Zahl der potentiellen Interaktionen pro verordnetem Medikament blieben zu allen Betrachtungszeitpunkten annähernd konstant.

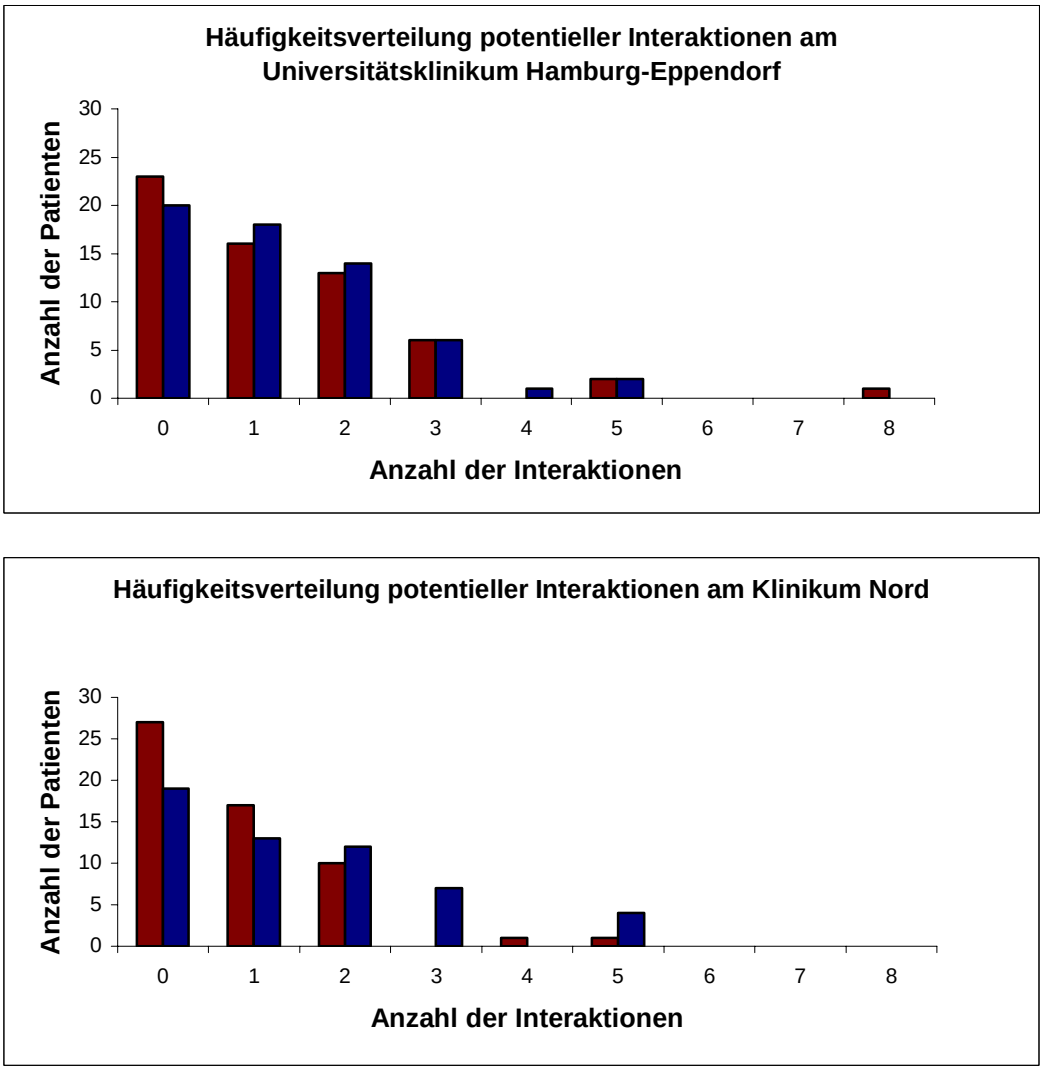

Abb. 2: Häufigkeitsverteilung der potentiellen Arzneimittel-Interaktionen für beide Kliniken zu den beiden jeweiligen Betrachtungszeitpunkten (rote Balken = bei Aufnahme; blaue Balken = bei Entlassung).

Aus Abbildung 2 ist ersichtlich, dass sich für das Klinikum Nord bei der Betrachtung der Anzahl der Interaktionen bezogen auf die Anzahl der Patienten in der Gegenüberstellung Aufnahme / Entlassung eine deutliche Rechtsverschiebung hin zu mehr potentiellen Interaktionen / Patient in der Entlassungsmedikation zeigt.
Für das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf kann eine solche Rechtsverschiebung nicht festgestellt werden; hier bleibt die Verteilung für Aufnahme und Entlassung annähernd gleich.
Weiterhin geht aus dieser Abbildung hervor, dass nicht bei jedem Patienten eine potentielle Interaktion gefunden wurde. Der Anteil von Patienten ohne potentielle Interaktion betrug bei Aufnahme 42,4% (UKE 19,5% - bezogen auf Patienten pro Klinik 38,3%; Klinikum Nord 22,9% - bezogen auf die Patienten pro Klinik 46,6%), bei Entlassung 34,2% (UKE 17,5% - bezogen auf die Patienten pro Klinik 33,9%; Klinikum Nord 16,7% - bezogen auf die Patienten pro Klinik 34,5%).
Die durchschnittliche Anzahl von potentiellen Interaktionen pro Patient lag somit für die betroffenen Patienten deutlich höher als in Tabelle 5 angegeben, wenn Patienten ohne Interaktion unberücksichtigt blieben. Für den Betrachtungszeitpunkt „bei Aufnahme“ ergab sich so ein Mittelwert von 1,8 Interaktionen / Patient (2,1 Interaktionen / Patient für das UKE und 1,5 für das Klinikum Nord) und für die Entlassungsmedikation ein Mittelwert von 2,1 Interaktionen / Patient (UKE 2,0 Interaktionen / Patient; Klinikum Nord 2,2 Interaktionen / Patient).

3.1.4. Betroffene Medikamentengruppen

3.1.4.1. Potentielle Arzneimittel-Interaktionen

Für die in dieser Studie gefundenen potentiellen Arzneimittel-Interaktionen waren insgesamt 30 Medikamenten-Gruppen und sechs weitere Einzelsubstanzen verantwortlich.
Für 14 davon konnten jeweils mehr als fünf Fälle (absolute Häufigkeiten) von potentiellen Interaktionen dokumentiert werden. Diese Medikamente bzw. Medikamentengruppen sind in Tabelle 7 in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit ihrer Nennung und des prozentualen Anteils der insgesamt ermittelten potentiellen Interaktionen aufgeführt.

Stoffklasse	ATC-Code	Aufnahme	Entlassung	Gesamt	Anteil [%]
Diuretika	C03	47	65	112	19,5
kaliuretische Diuretika	*C03AA/CA*	*28*	*38*	*68*	*11,9*
kaliumsparende Diuretika	*C03EA*	*19*	*27*	*46*	*8,0*
Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems	C09	35	55	90	15,7
ACE-Hemmer	*C09A*	*31*	*52*	*83*	*14,5*
Angiotensin II-Antagonisten	*C09CA*	*4*	*3*	*7*	*1,2*
Herzglykoside	C01AA	25	28	53	9,2
β-Adrenorezeptor-Antagonisten	C07A	25	26	51	8,9
Calcium-Kanal-Blocker	C08	20	30	50	8,7
Thrombocyten-Aggragations-Hemmer	B01AC06	12	32	44	7,7
Xanthin-Oxidase-Inhibitoren / Urikostatika	M04AA01	15	12	27	4,7
Immunsuppressiva	L04A	13	12	25	4,4
Antidiabetika	A10	13	8	21	3,7
HMG-CoA-Reductasehemmer	C10AA	6	10	16	2,8
Antithrombotische Mittel	B01A	3	12	15	2,6
Antiarrhythmika	C01BD01	3	11	14	2,4
Glucocorticoide	H02AB	4	5	9	1,6
Kalium-Präparate	A12B	6	1	7	1,2

Tab. 7: An den potentiellen Arzneimittel-Interaktionen am häufigsten beteiligte Arzneimittelgruppen.

Ganz oben in der Auflistung der für potentielle Interaktionen in dieser Studie verantwortlichen Medikamente stehen Diuretika und ACE-Hemmer.

Bei einem Vergleich der Häufigkeit, mit der diese Medikamenten-Gruppen an potentiellen Interaktionen beteiligt waren, mit der Verordnungshäufigkeit dieser Substanzen zu den beiden betrachteten Zeitpunkten, lässt sich Folgendes feststellen (Abbildung 3):

Zum Zeitpunkt der Aufnahme sticht bei den Diuretika heraus, dass insbesondere bei den kaliumsparenden Diuretika die Häufigkeit der Verordnung derjenigen der Interaktionen annähernd entspricht bzw. diese übersteigt. Das Gleiche findet man bei Herzglykosiden – hier liegt die Häufigkeit für potentielle Interaktionen ebenfalls höher als die Verordnungshäufigkeit –, Xanthin-Oxidase-Inhibitoren, Immunsuppressiva und den Kalium-Präparaten.

Zum Zeitpunkt der Entlassung zeigen nur noch Herzglykoside und Antiarrhythmika ein Übersteigen der Häufigkeit an potentiellen Interaktionen über die Verordnungshäufigkeit. Ansonsten zeigt sich bei den Immunsuppressiva keine Veränderung. Dagegen ist bei den Thrombocyten-Aggregationshemmern sowie den

ACE-Hemmern ein deutlicher Anstieg des Anteils an potentiellen Arzneimittel-Interaktionen zu erkennen. Hier ist zu erwähnen, dass sich der Anstieg potentieller Arzneimittel-Interaktionen in der Gruppe der Thrombocyten-Aggregationshemmer ausschließlich aus einer Mehrverordnung von Acetylsalicylsäure in der stationären Entlassungsempfehlung erklärt und nicht aus einem Anstieg in der Verordnung von Clopidogrel. Bei den kaliumsparenden Diuretika ist der Anteil an potentiellen Interaktionen hier leicht rückläufig.

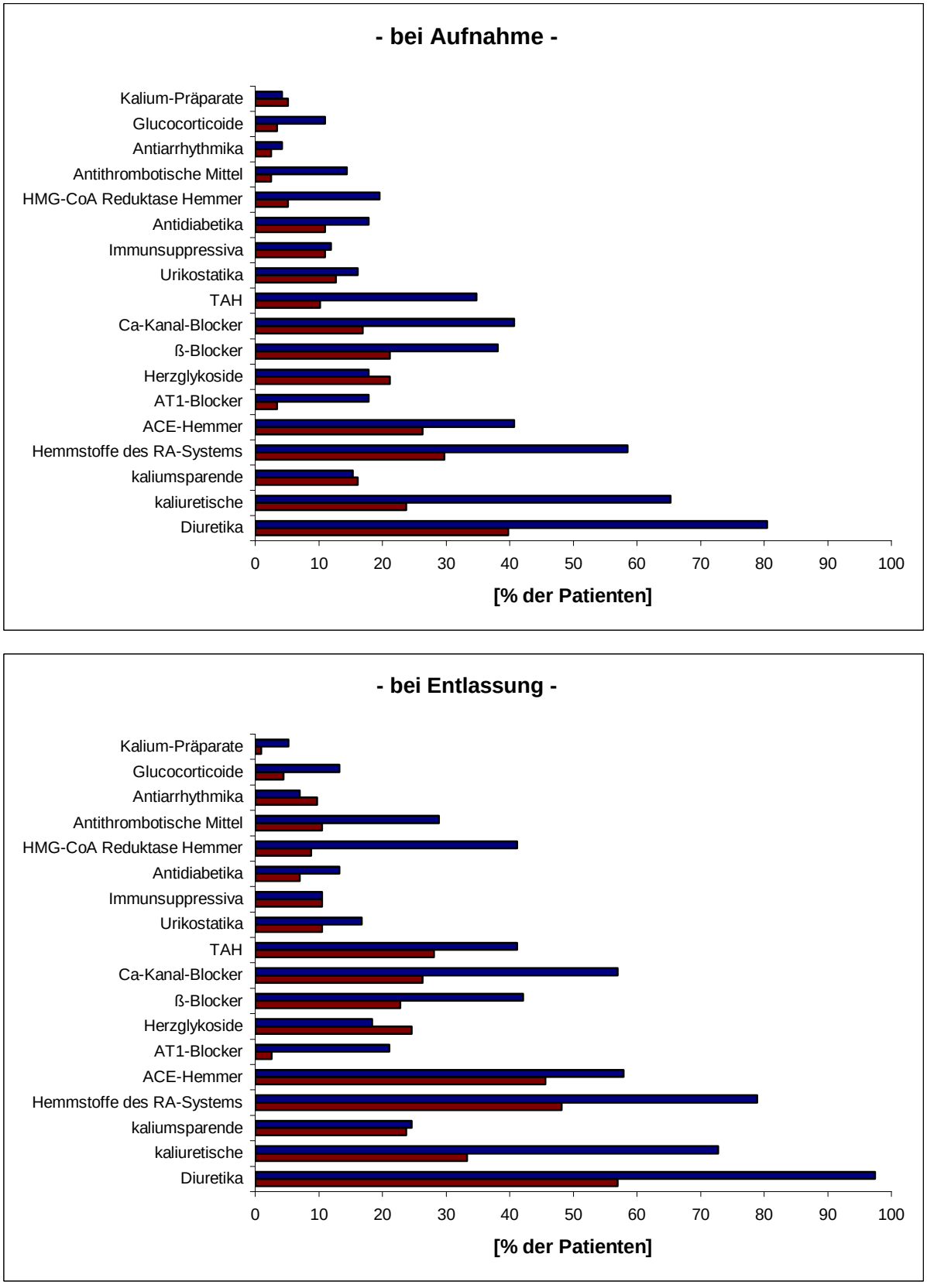

Abb. 3: Anteil der 14 Medikamenten-Gruppen, die am häufigsten an potentiellen Arzneimittel-Interaktionen beteiligt waren, an den gefundenen Interaktionen (rote Balken) und an den Arzneimittel-Verordnungen (blaue Balken) zum Zeitpunkt „bei Aufnahme“ und „bei Entlassung“.

3.1.4.2. Klinisch manifeste Arzneimittel-Interaktionen

Das Auftreten klinisch manifester Arzneimittel-Interaktionen konnte bei insgesamt elf verschiedenen Medikamenten-Gruppen und vier Einzelsubstanzen beobachtet werden. In 24 Fällen konnte die klinische Manifestation einer Arzneimittel-Interaktion ermittelt werden; 13mal konnte dies auch als Grund für die Einweisung in die Klinik festgehalten werden (Tabelle 8).

Stoffklasse 1	Stoffklasse 2	klinisches Symptom	Häufigkeit	Einweisungs-grund
Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems	kaliumsparende Diuretika	Hyperkaliämie	5	4
Immunsuppressiva	Glucocorticoide	erhöhte Ciclosporintoxizität (u.a. renale Dysfunktion)	3	0
β-Blocker	Herzglykoside	erhöhte Toxizität der Herzglykoside (u.a. Bradykardie)	2	2
β-Blocker	Calcium-Antagonisten	Bradykardie	2	2
β-Blocker	zentrale α_2-Agonisten	akute Hypotonie	2	2
Immunsuppressiva	Xanthin-Oxidase-Inhibitoren	erhöhte Ciclosporintoxizität (u.a. renale Dysfunktion)	2	0
Immunsuppressiva	Calcium-Antagonisten	erhöhte Ciclosporintoxizität (u.a. renale Dysfunktion)	2	0
Kalium-Präparate	kaliumsparende Diuretika	Hyperkaliämie	1	1
Thrombocyten-Aggregations-Hemmer	Diuretika (Schleifen~ + kaliumsparendes)	verminderte Effektivität der Diuretika	1	1
Thrombocyten-Aggregations-Hemmer	Antikoagulantien	gastrointestinale Blutungen	1	1
tricyclische Antidepressiva	zentrale α_2-Agonisten	verminderter antihypertensiver Effekt	1	1
Herzglykoside	Thyreostatika	erhöhte Toxizität der Herzglykoside (u.a. Bradykardie)	1	1
Immunsuppressiva	kaliumsparende Diuretika	erhöhte Ciclosporintoxizität (u.a. renale Dysfunktion)	1	0

Tab. 8: Häufigkeitsverteilung klinisch manifester Arzneimittel-Interaktionen der Medikation bei Aufnahme in die Kliniken (beide Kliniken zusammengefasst); sortiert nach absteigenden Häufigkeiten.

In über der Hälfte der Fälle war also bei klinischer Manifestation einer potentiellen Arzneimittel-Interaktion dies auch der Einweisungsgrund in eine der Kliniken.
Betrachtet man die beiden Kliniken getrennt voneinander, so ergibt sich für das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf eine Häufigkeit von 14 klinisch manifesten Arzneimittel-Interaktionen, wobei es sich bei neun davon auch um den Grund für die Einweisung in die Klinik handelte. Im Klinikum Nord kam es in zehn Fällen zur klinischen Manifestation potentieller Interaktionen. Hier waren sechs davon Einweisungsgrund (Tabellen 7.3.2.1. und 7.3.2.2., siehe Anhang). Bezieht man dies auf die Anzahl der Patienten, so ergeben sich für das UKE 0,23 und für das Klinikum Nord 0,17 klinisch manifeste Interaktionen pro Patient; insgesamt 0,2 klinisch manifeste Interaktionen pro Patient bei Einweisung in eine Klinik.
Analysiert man die Stoffklassen, die für die klinische Manifestation der Arzneimittel-Interaktionen verantwortlich waren, so stellt man fest, dass sich diese bis auf drei bei den an den potentiellen Arzneimittel-Interaktionen am häufigsten beteiligten Arzneimittelgruppen wieder finden.

3.1.5. Korrelationsanalysen

Die unter 3.1.3.1. beschriebenen Ergebnisse sprechen dafür, dass die höhere Zahl potentieller Interaktionen, die für die Patienten des Universitätsklinikums gefunden wurde, auf die höhere Anzahl verordneter Medikamente zurückzuführen war. Dies wird zum einen bestätigt durch den Anstieg der potentiellen Interaktionen im Klinikum Nord bei Gegenüberstellung der Zeitpunkte „bei Aufnahme“ und „bei Entlassung“ unter Berücksichtigung der Erhöhung der durchschnittlichen Anzahl an verordneten Medikamenten von 5,7 auf 7,7 (Tabelle 6) von der Aufnahme- zur Entlassungsmedikation.
Zum anderen durch die statistische Datenanalyse, aus der eine signifikante Korrelation zwischen der Zahl potentieller Interaktionen mit der Anzahl der verordneten Medikamente zum Zeitpunkt der Aufnahme hervorging ($R = 0,68$; $p < 0,0001$; Abbildung 4).
Eine ähnliche Korrelation konnte für das Verhältnis zwischen der Zahl potentieller Interaktionen und der Anzahl verordneter Medikamente „bei Entlassung“ gezeigt werden ($R = 0,52$; $p < 0,0001$; Abbildung 6).

Wie im Abschnitt „Methodik“ (2.6.) dargestellt, ergibt sich die maximale Zahl theoretisch denkbarer Interaktionen zwischen einer gegebenen Anzahl von Medikamenten als Binomialkoeffizient „Medikamentensumme über zwei“ der Zahl von Medikamenten. Die Korrelation der Zahl der durch Datenbankrecherche gefundenen potentiellen Interaktionen mit dieser Anzahl theoretisch denkbarer Zweierkombinationen ergab ebenfalls eine signifikante Korrelation ($R = 0,68$; $p < 0,0001$; Abbildung 7).

Bei der Betrachtung der klinisch manifesten Arzneimittel-Interaktionen ergibt sich gleichermaßen eine signifikante Korrelation sowohl zur Zahl potentieller Arzneimittel-Interaktionen ($R = 0,42$; $p < 0,0001$; Abbildung 9), so wie auch zur Anzahl theoretisch denkbarer Zweierkombinationen ($R = 0,35$; $p < 0,0001$; Abbildung 8) und der Zahl verordneter Medikamente bei Einweisung ($R = 0,35$; $p < 0,0001$; Abbildung 5).

Bei der bivariaten Korrelationsanalyse nach Spearman konnte weder für die Korrelation des Alters der Patienten mit der Anzahl der verordneten Medikamente bei Aufnahme in die Klinik ($R = 0,05$; $p = 0,59$), noch mit der Anzahl der potentiellen Arzneimittel-Interaktionen ($R = 0,04$; $p = 0,68$), noch mit der Anzahl der klinisch manifesten Arzneimittel-Interaktionen ($R = 0,04$; $p = 0,68$) Signifikanz festgestellt werden.

Für die Darstellung der obigen Ergebnisse in den folgenden Abbildungen wurde jedes Wertepaar durch einen Kreis symbolisiert. Für jedes weitere Wertepaar mit denselben Daten wurde an den ursprünglichen Kreis ein Strich angefügt.

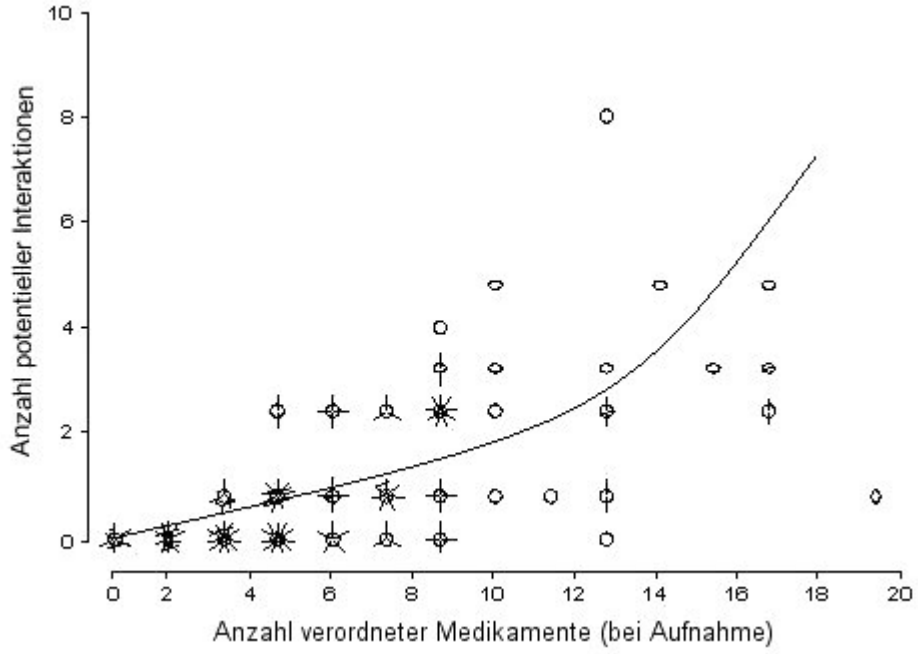

Abb. 4 : Korrelation der Anzahl gefundener potentieller Arzneimittel-Interaktionen in der Medikation mit der Anzahl der für den jeweiligen Patienten verordneten Medikamente „bei Aufnahme“. Die Beziehung der beiden Variablen wurde am besten durch eine exponentielle Regression beschrieben (R = 0,68; p < 0,0001).

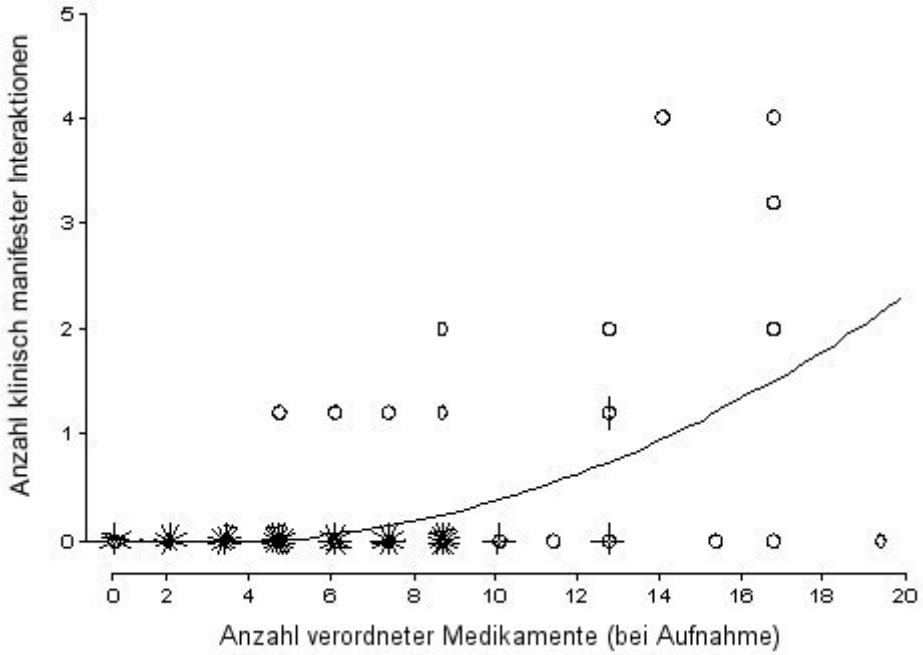

Abb. 5: Korrelation der Anzahl gefundener klinisch manifester Arzneimittel-Interaktionen in der Medikation mit der Anzahl der für den jeweiligen Patienten verordneten Medikamente „bei Aufnahme“. Die Beziehung zwischen beiden Variablen wurde am besten durch eine exponentielle Regression beschrieben (R = 0,35; p < 0,0001).

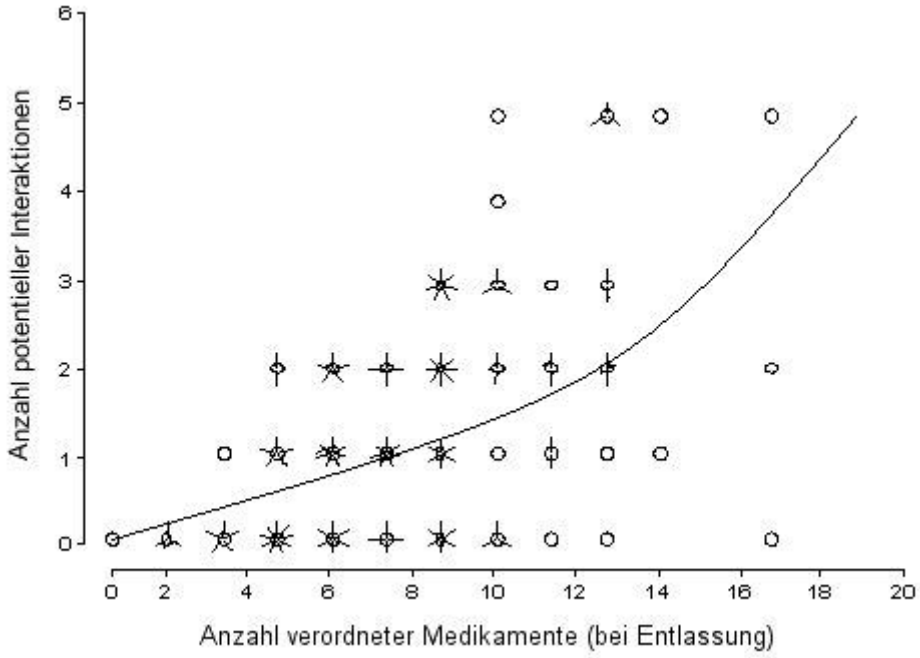

Abb. 6: Korrelation der Anzahl gefundener potentieller Arzneimittel-Interaktionen in der Medikation mit der Anzahl der für den jeweiligen Patienten verordneten Medikamente für den Zeitpunkt „bei Entlassung". Die Beziehung der beiden Variablen wurde am besten durch eine exponentielle Regression beschrieben (R = 0,52; p < 0,0001).

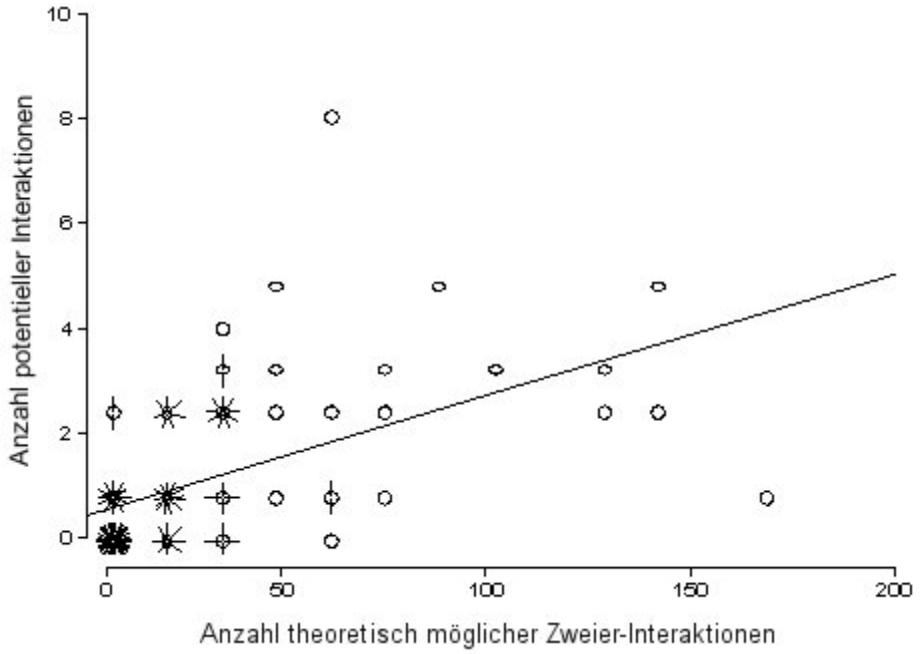

Abb. 7: Korrelation der Anzahl gefundener potentieller Arzneimittel-Interaktionen in der Medikation mit der Anzahl theoretisch möglicher Zweier-Interaktionen (= Binomialkoeffizient „Medikamentensumme über zwei") bei der Zahl der für den jeweiligen Patienten verordneten Medikamente. Die Beziehung zwischen beiden Variablen wurde am besten durch eine lineare Regression beschrieben (R = 0,68; p < 0,0001).

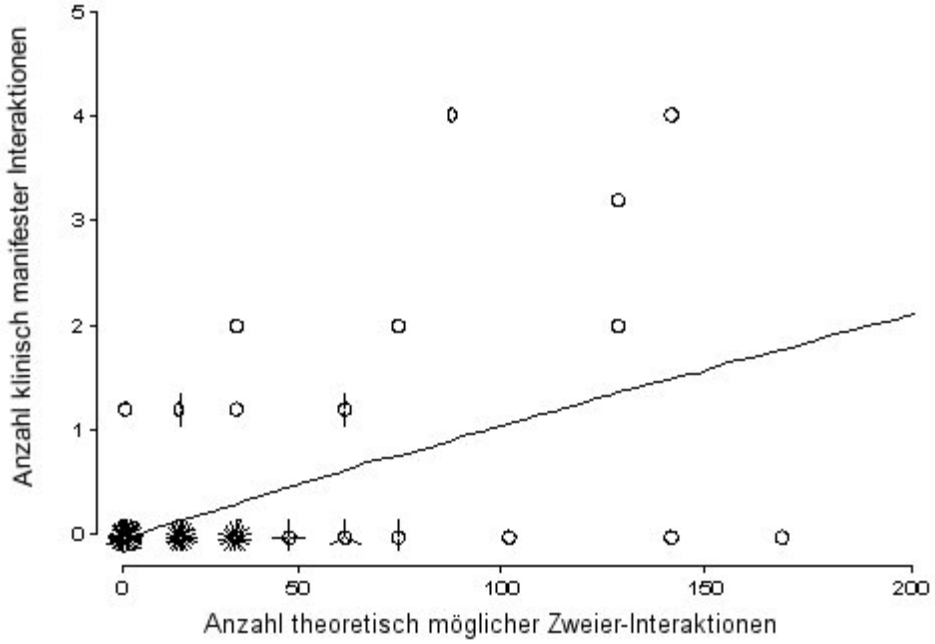

Abb. 8: Korrelation der Anzahl gefundener klinisch manifester Arzneimittel-Interaktionen in der Medikation mit der Anzahl theoretisch möglicher Zweier-Interaktionen (= Binomialkoeffizient „Medikamentensumme über zwei“) bei der Zahl der für den jeweiligen Patienten verordneten Medikamente. Die Beziehung zwischen beiden Variablen wurde am besten durch eine lineare Regression beschrieben ($R = 0,35$; $p < 0,0001$).

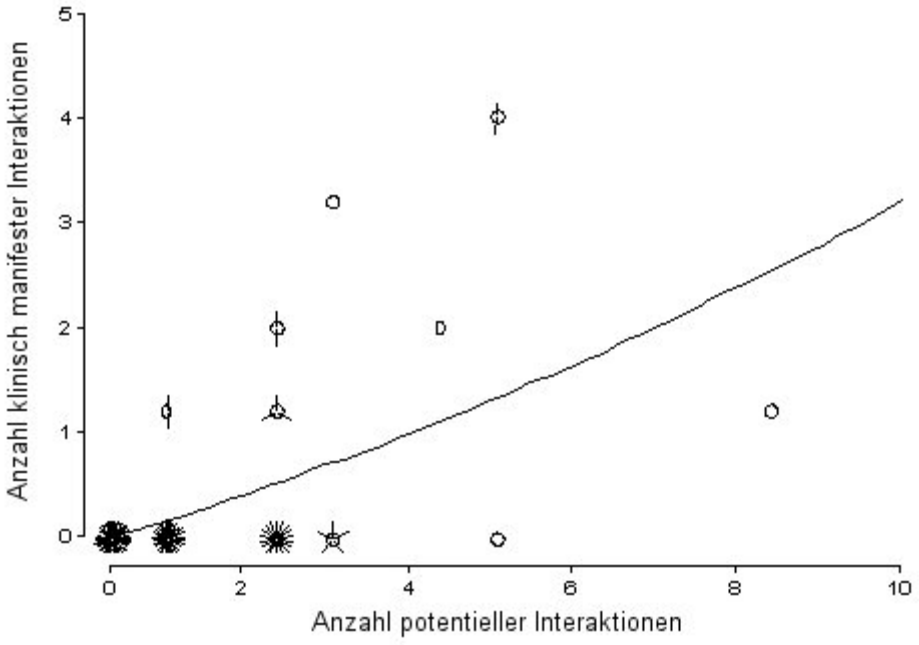

Abb. 9: Korrelation der Anzahl gefundener klinisch manifester Arzneimittel-Interaktionen in der Medikation mit der Anzahl gefundener potentieller Arzneimittel-Interaktionen in der Medikation des jeweiligen Patienten. Die Beziehung zwischen beiden Variablen konnte am besten durch eine lineare Regression beschrieben werden ($R = 0,42$; $p < 0,0001$).

3.1.6. Analyse unerwünschter Arzneimittelwirkungen

3.1.6.1. Analyse klinisch manifester unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Um die im Fokus der Studie stehenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen besser analysieren zu können, erschien es sinnvoll, diese weiter zu klassifizieren. Dabei erwies sich die folgende Einteilung als zweckmäßig:

- potentielle Arzneimittel-Interaktionen
- klinisch manifeste Arzneimittel-Interaktionen
- klinisch manifeste unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen einzelner Arzneistoffe)
- Therapiemängel.

Die jeweilige Anzahl, in absoluten Zahlen, sowie die Verteilung auf die beiden Kliniken finden sich in Tabelle 9.

	Gesamt [absolut]	**Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf** [absolut]	**Klinikum Nord** [absolut]
Anzahl Patienten	118	60	58
potentielle Arzneimittel-Interaktionen	124	78	46
klinisch manifeste Arzneimittel-Interaktionen	24	14	10
klinisch manifeste unerwünschte Arzneimittelwirkungen	20	13	7
Therapiemängel	19	10	9

Tab. 9: Übersicht über die Anzahl der verschiedenen ermittelten unerwünschten Arzneimittel-wirkungen für alle Patienten bei Aufnahme in die Klinik.

Hierbei ist hinzuzufügen, dass es sich bei der Gruppe der klinisch manifesten Arzneimittel-Interaktionen genau genommen um eine Subgruppe in der Gruppe der potentiellen Arzneimittel-Interaktionen handelt, da sich zuvor per Datenbank-Analyse

ermittelte potentielle Arzneimittel-Interaktionen nach Überprüfung der Laborparameter als klinisch manifest erwiesen. Bei der Gegenüberstellung aller bei Aufnahme in die Kliniken ermittelten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Tabelle 9) ergibt sich eine Zahl von insgesamt 124 nach Datenbank-Analyse ermittelter potentieller Arzneimittel-Interaktionen für das gesamte Patientenkollektiv. Bei 19,4% konnte eine klinische Manifestation festgestellt werden. Dabei verteilen sich die insgesamt 24 ermittelten klinisch manifesten Arzneimittel-Interaktionen auf zwölf Patienten, so dass auf jeden einzelnen dieser zwölf Patienten zwei klinisch manifeste Interaktionen entfallen. Bezogen auf die Gesamtheit aller befragten Patienten (118) ergeben sich 0,2 klinisch manifeste Interaktionen pro Patient (Tabelle 10).
Wie in 3.1.3.1. dargestellt, wurde nicht bei jedem Patienten eine potentielle Arzneimittel-Interaktion gefunden. Nimmt man diesen Anteil der Patienten ohne potentielle Interaktion heraus, so verringert sich die Zahl der Patienten auf 68, für die per Datenbank-Analyse 124 potentielle Interaktionen gefunden wurden. Damit ergibt sich für die Betrachtung der klinisch manifesten Interaktionen eine Zahl von 0,4 klinisch manifesten Interaktionen / Patient.

	Klinisch manifeste Arzneimittel-Interaktionen	**Klinisch manifeste unerwünschte Arzneimittel-wirkungen**	**Therapiemängel**
Ereignisse / Patient [Gesamt-Patientenzahl]	0,20	0,17	0,16
Ereignisse / Patient [betroffene Patienten]	2	1	1

Tab. 10: Übersicht über die verschiedenen klinisch manifesten Ereignisse bezogen auf die Anzahl der Patienten.

In 15 Fällen war die klinische Manifestation zuvor durch Datenbank-Analyse ermittelter potentieller Arzneimittel-Interaktionen Ursache für die Einweisung in die Klinik, d.h. 12,1% aller ermittelten potentiellen Arzneimittel-Interaktionen mit klinischer Manifestation waren der Grund für die Krankenhauseinweisung.
Fasst man klinisch manifeste Arzneimittel-Interaktionen, klinisch manifeste Arzneimittelwirkungen und Therapiemängel zusammen, so kommt man auf 50 Fälle, in denen Arzneimittel ursächlich für die Krankenhauseinweisung waren. Bezogen auf

das Gesamt-Patientenkollektiv bedeutet dies, dass 42,4% der Krankenhaus-einweisungen medikationsbedingt waren.
Betrachtet man zusätzlich die Gesamtheit aller Ereignisse – klinisch manifeste Arzneimittel-Interaktionen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, sowie therapeutische Mängel – so ergibt sich bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten, dass bei 20,3% der Patienten klinisch manifeste Arzneimittel-Interaktionen nachweisbar waren, bei 16,9% der Patienten klinisch manifeste unerwünschte Arzneimittelwirkungen und bei 16,1% Therapiemängel.

3.1.6.2. Analyse klinisch manifester unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Therapiemängel

Neben der Analyse der potentiellen Arzneimittel-Interaktionen lag ein entscheidender Blickpunkt dieser Untersuchung im Auffinden klinisch manifestierter Arzneimittel-Interaktionen.
Bei der Analyse der klinisch manifesten Arzneimittel-Interaktionen fanden sich neben den klassischen Interaktionen zwischen zwei oder mehreren Arzneistoffen auch unerwünschte Wirkungen eines einzelnen Arzneistoffs sowie Therapiemängel, die sich klinisch manifestierten und so die Ursache für eine Einweisung in die Kliniken waren. Diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen) sowie Therapiemängel werden im Folgenden dargestellt.
Es handelt sich zum größten Teil um eine sehr inhomogene Auswahl von Medikamenten, die für die klinische Manifestation unerwünschter Arzneimittelwirkungen verantwortlich gemacht werden können; lediglich das Antikoagulans Marcumar® (Phenprocoumon) wurde mehrfach gezählt (Tabellen 7.3.3.1. und 7.3.3.2. im Anhang).
Im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf konnte in insgesamt 13 Fällen die klinische Manifestation einer unerwünschten Arzneimittelwirkung festgestellt werden; in zehn Fällen war dies nicht nur klinisch manifest, sondern auch der Grund für die Einweisung in die Klinik (dreimal Marcumar®).
Eine mangelhafte Therapie bei Hypertonie führte hier in zehn Fällen mit einer hypertonen Krise zur Einweisung in das UKE; zweimal war zuvor durch den Hausarzt der Hypertonus gar nicht therapiert worden.

Im Klinikum Nord manifestierte sich in sieben Fällen eine unerwünschte Arzneimittelwirkung und war auch jedes Mal Ursache der Klinikeinweisung (einmal darunter Marcumar®).

Auch hier führte siebenmal eine hypertone Krise aufgrund mangelhafter Therapie – zweimal davon zuvor gar keine Therapie durch den Hausarzt – zur Einweisung in die Klinik; in einem Fall wurde ein Patient aufgrund eines Angina pectoris-Anfalls eingeliefert. Hausärztlich war trotz einer Verdachtsdiagnose auf koronare Herzkrankheit acht Jahre zuvor keine entsprechende Therapie durchgeführt oder der Verlauf der Krankheit überprüft worden. Ein anderer Patient wurde mit akuter Herzinsuffizienz eingewiesen; hierbei war das Versagen der Therapie jedoch auf die Non-Compliance des Patienten zurückzuführen.

3.2. Analyse erhöhter Kalium-Serumkonzentrationen am Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf

3.2.1. Analyse des Patientenkollektivs

Die Bestimmung aller Kalium-Konzentrationen ≥ 6,0 mmol/l ergab in einem Zeitraum von neun Monaten eine Gesamtzahl von 626 Patienten. Diese Patienten ließen sich in vier Subgruppen unterteilen: befragte Patienten, nicht-befragte Patienten, dialysepflichtige Patienten und Kinder (Abbildung 10).

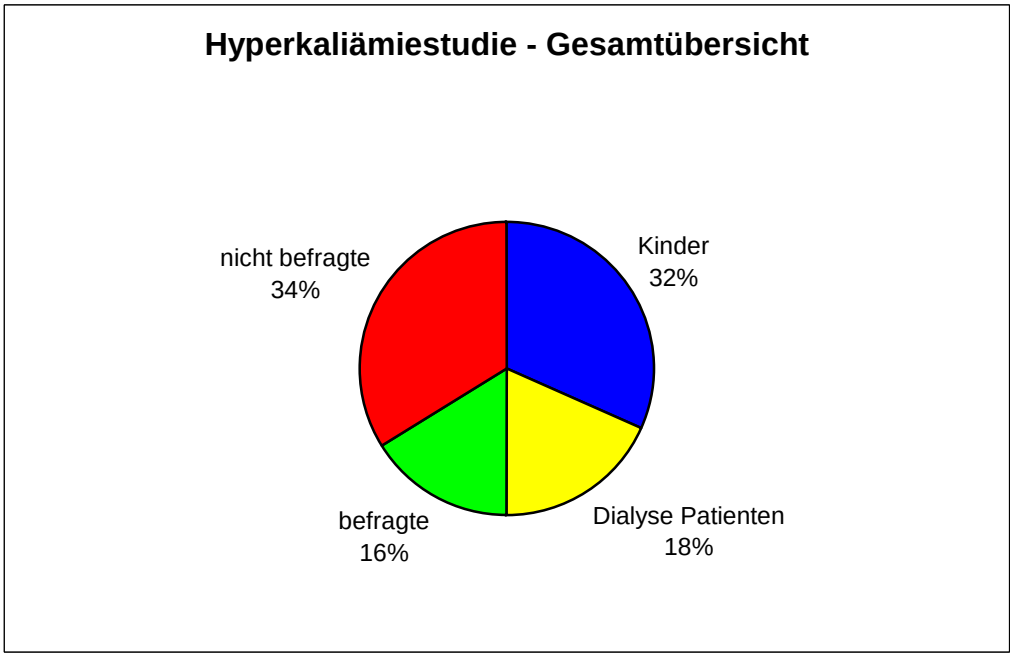

Abb.10: Prozentuale Verteilung der vier Subgruppen auf die Gesamtzahl von 626 erfassten Hyperkaliämien (Kalium ≥ 6,0 mmol/l) am UKE in einem Zeitraum von neun Monaten.

Von den insgesamt 626 Patienten wurde ein Kollektiv von 100 Patienten (16%) näher untersucht, um die genaue Ursache der Hyperkaliämie zu analysieren.
Dieses Kollektiv stellte sich wie folgt dar (Tabelle 11):

	Kollektiv „befragte Patienten“
Geschlecht (m / w)	61 / 39
Alter [Jahre]	63,5 ± 1,7
Stationen (operativ / nicht operativ)	43% / 57%

Tab. 11: Charakteristika des Kollektivs „befragte Patienten“

In 84% der Fälle konnte die Ursache für die gemessene Hyperkaliämie geklärt werden, 16% konnten anhand der Patientenakte und in Gesprächen mit den Ärzten nicht geklärt werden.

Sofern die Ursache ermittelt werden konnte, wurden diese Fälle erneut fünf verschiedenen Kategorien zugeordnet, die sich entsprechend Abbildung 11 verteilten. Hierbei ist anzumerken, dass einige der Fälle mehreren Kategorien zugeordnet wurden, da die Ursache der Hyperkaliämie komplex und durch das Zusammenspiel verschiedener Faktoren bedingt war.

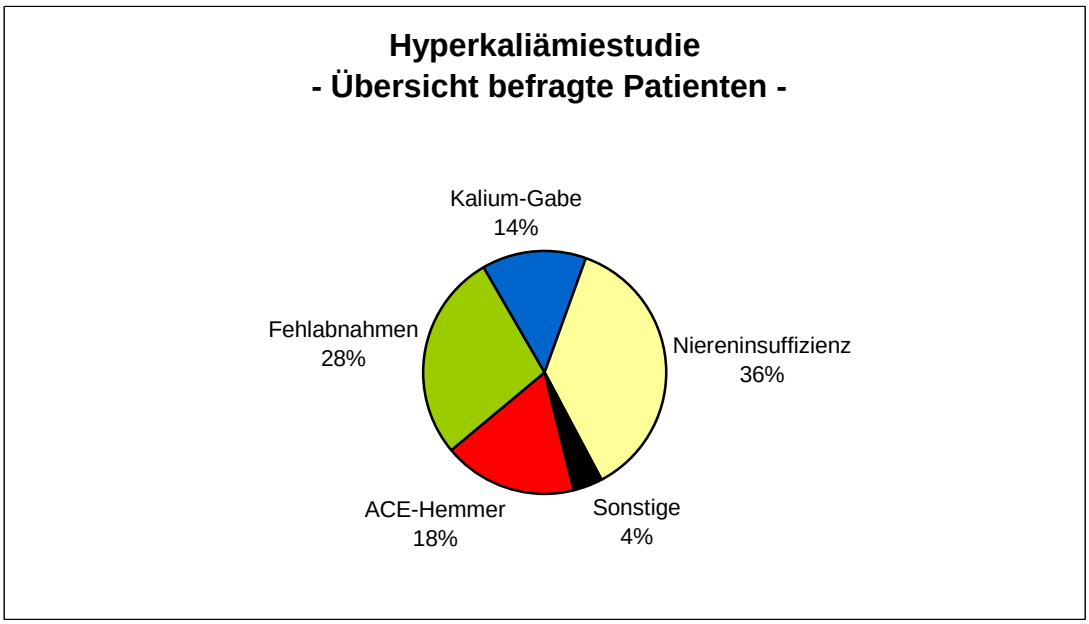

Abb. 11: Prozentuale Verteilung der verschiedenen Kategorien auf das Kollektiv der befragten Patienten mit bekannter Ursache für die gemessene Hyperkaliämie.

3.2.2. Analyse medikamenten-bedingter Hyperkaliämien

In 32% der Fälle – 18% ACE-Hemmer und 14% unter Kalium-Gabe – handelte es sich in dem Kollektiv der befragten Patienten um eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (Abbildung 11). Bezogen auf das Gesamtkollektiv von 626 Patienten bedeutet dies, dass 5% der Patienten eine medikamenten-induzierte Hyperkaliämie erlitten hatten.

In den Fällen, in denen eine Kalium-Gabe Ursache für das Auftreten der Hyperkaliämie war, handelte es sich in zehn Fällen um eine intravenöse, in vier Fällen um eine orale Applikation.

Bei den Fällen, bei denen die Beteiligung eines ACE-Hemmers vorlag, war dies neunmal in Kombination mit einer bereits bestehenden Niereninsuffizienz, sechsmal wurde ein ACE-Hemmer in Kombination mit Spironolacton gegeben, dreimal in Kombination mit einem anderen kaliumsparenden Diuretikum, viermal bei bekanntem Diabetes mellitus, und in einem Fall sorgte ein AT1-Antagonist in Kombination mit Kalium bei einem Patienten mit bekannter Niereninsuffizienz für das Auftreten einer Hyperkaliämie. In zwei Fällen wurde Spironolacton bei bekannter Niereninsuffizienz zusammen mit einem oralen Kalium-Präparat und in einem Fall alleine bei bekannter Niereninsuffizienz verordnet.

Bei der Analyse der medikamenten-bedingten Hyperkaliämien kam es bei der Zuordnung der Fälle erneut zu Mehrfachnennungen in den einzelnen Kategorien, da des öfteren Kombinationen der Einzelkategorien das Auftreten der Hyperkaliämie verursachten.

3.2.3. Analyse der Laborwerte

Bei der Analyse der Hyperkaliämien am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wurde ab dem dritten Monat der laufenden Untersuchung für alle Patienten zusätzlich zu der Bestimmung der Kalium-Konzentration eine Messung der Lactat-Dehydrogenase (LDH)-Aktivität vorgenommen.

Betrachtet man die beiden ermittelten Laborwerte für die verschiedenen Subgruppen der Gesamt-Patientenzahl ab dem Zeitpunkt der Bestimmung beider Werte, ergeben sich die folgenden Daten (Tabelle 12).

	„befragt“	„Kinder“	„Dialyse“	„nicht befragt“
Anzahl	100	141	88	109
Kalium [mmol/l]	6,63 ± 0,06	6,65 ± 0,07	6,51 ± 0,05	6,76 ± 0,08
LDH [U/l]	581,3 ± 114,7	472,1 ± 53,2	183,3 ± 8,7	402,4 ± 43,8

Tab. 12: Übersicht Kalium- und LDH-Durchschnittswerte für die vier Subgruppen der Hyperkaliämie-Studie über einen Zeitraum von neun Monaten.

Der Normbereich für die Lactatdehydrogenase-Aktivität schwankt altersabhängig und ist interindividuell unterschiedlich (vgl. 2.5.). Daraus ergeben sich die hohen Standardfehler für die LDH-Durchschnittsaktivitäten und eine weitere Differenzierung der Daten in der Subgruppe „Kinder“ nach Alter (Tabelle 13).

	Kinder ≤ 20 Tage	**Kinder bis 15 Jahre**
Anzahl	35	100
Kalium [mmol/l]	6,47 ± 0,08	6,71 ± 0,09
LDH [U/l]	466,2 ± 41,4	475,5 ± 69,0

Tab. 13: Übersicht Kalium- und LDH-Durchschnittswerte für Kinder differenziert nach Alter.

Für die Kalium-Konzentrationen aus der Subgruppe Patienten „befragt“ wurde zusätzlich zu einem Durchschnittswert die Verteilung über bestimmte Wertebereiche ermittelt (Abbildung 12).
Daraus geht hervor, dass sich ca. 60% der ermittelten Kalium-Serumkonzentrationen des Kollektivs Patienten „befragt“ im unteren Bereich zwischen 6,0 und 6,5 mmol/l befanden, ca. 80% lagen im Bereich von 6,0 bis 7,0 mmol/l.

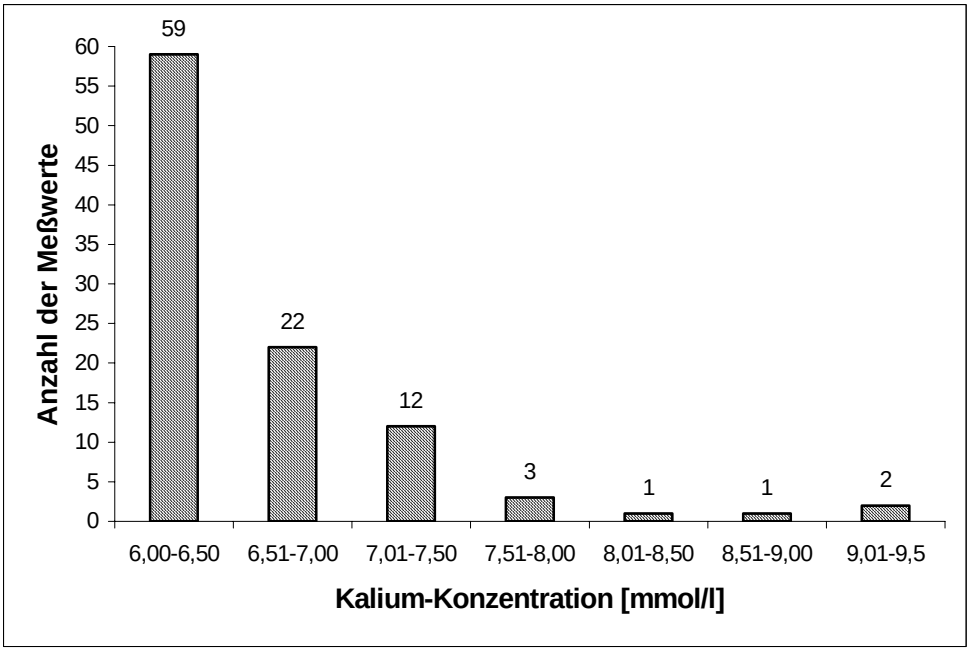

Abb. 12: Darstellung der Verteilung der Kalium-Konzentration in der Subgruppe Patienten „befragt".

3.2.4. Korrelationsanalysen – Patientenkollektiv „befragt"

3.2.4.1. LDH-Aktivitätserhöhung als Beleg für Pseudohyperkaliämien

Für das Patientenkollektiv der 100 Patienten, deren Ursache der Hyperkaliämie näher untersucht wurde, war für das Vorliegen einer Pseudohyperkaliämie u.a. die Erhöhung der LDH-Aktivität als Kriterium festgelegt worden.
Stellt man die LDH-Aktivitäten der verschiedenen Kollektive gegenüber, so lässt sich trotz deutlicher interindividueller Schwankungen ein eindeutiger Trend zu einer LDH-Aktivitätserhöhung bei Pseudohyperkaliämien erkennen (Tabelle 14).

	Kollektiv „Fehlabnahmen"	**andere**
Anzahl	28	72
LDH-Aktivität [U/l]	771,0 ± 230,6	507,5 ± 133,7

Tab. 14: Gegenüberstellung der LDH-Aktivitäten bei Fehlabnahmen und allen anderen Ursachen für eine Hyperkaliämie.

Vergleicht man die LDH-Aktivitäten des Kollektivs „Fehlabnahmen“ zusätzlich mit den durchschnittlichen LDH-Aktivitäten der anderen Subgruppen (Tabelle 14), so kann man auch hier erkennen, dass die Aktivitäten bei Vorliegen einer Pseudohyperkaliämie in der Summe höher lagen als normal.

3.2.4.2. Kalium-Konzentrationen bei Niereninsuffizienz

Des weiteren wurde untersucht, inwieweit sich im Kollektiv der befragten Patienten die Kalium-Konzentrationen bei den Patienten mit Niereninsuffizienz von denen ohne Niereninsuffizienz unterschieden. Bei den Patienten mit bekannter Niereninsuffizienz lag die durchschnittliche Kalium-Serumkonzentration bei 6,51 ± 0,07 mmol/l, während sie bei Patienten ohne Niereninsuffizienz bei 6,69 ± 0,09 mmol/l lag. Es liegen hier also keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Patientenkollektiven vor.
Die Kreatinin-Konzentration als Marker für die Funktionstüchtigkeit der Nieren lag mit 3,75 ± 0,46 mg/dl bei den Patienten mit Niereninsuffizienz erwartungsgemäß deutlich höher als bei den Patienten ohne Niereninsuffizienz, bei denen eine durchschnittliche Kreatinin-Konzentration von 1,24 ± 0,11 mg/dl ermittelt wurde.

3.3. Fallbeispiele

3.3.1. Fallbericht 1

Ein Patient (m, 82 Jahre, 170cm, 68kg) wurde mit schwerer erosiver Gastritis und verschiedenen großen Ulcera duodeni und ventriculi (Hb 10,3 g/dl) stationär aufgenommen. Zuvor waren über 4 Wochen stechende Schmerzen in der rechten Schulter und im Nackenbereich mit Diclofenac behandelt worden. Die Nierenfunktion war seit langem eingeschränkt gewesen (Kreatinin-Konzentration um 2,3 mg/dl).
Der Patient war mit folgender hausärztlicher Medikation vorbehandelt (Handelsname oder INN, so wie es in der Patientenakte vorgefunden wurde; INN und Wirkstoffmenge; Dosierungsanweisung):

ASS 100	(Acetylsalicylsäure 100mg)	1-0-0-0
Beloc zok®	(Metoprololsuccinat 95mg)	1-0-0-0
Enalapril 5	(Enalaprilmaleat 5mg)	1-0-0-0
Furo 40	(Furosemid 40mg)	1-½-0-0
Zyloric® 100	(Allopurinol 100mg)	1-0-0-0
ISMN	(Isosorbidmononitrat)	1-0-0-0
Spironolacton 50	(Spironolacton 50mg)	1-1-0-0
Diclofenac 50	(Diclofenac 50mg)	0-0-2-0

Des weiteren fiel bei den Laborwerten, die bei Einweisung des Patienten in die Klinik ermittelt wurden, eine Kalium-Konzentration von 7,5 mmol/l, sowie eine Bradykardie mit einer Herzfrequenz von 40 Schlägen pro Minute auf.

Im Krankheitsverlauf des Patienten kam es unter hochdosierter intravenöser Protonenpumpenhemmung nach Dialyse zu einer akuten, gedeckten Perforation des Ulcus duodeni, welches in einer Not-Operation übernäht werden musste. Der Patient benötigte multiple Bluttransfusionen und war beatmungs- und katecholaminpflichtig auf der Intensivstation der Klinik. Eine Sepsis mit Staphylococcus aureus komplizierte den dortigen Aufenthalt. Der weitere Heilungsprozess verlief zufriedenstellend.

Jedoch trat komplizierend ein Lungeninfiltrat rechts zentral auf. Nach bronchoalveolärer Lavage und Analyse der Keime wurde eine Antibiose mit Fluconazol begonnen, die über die Entlassung hinaus sieben Tage fortgeführt werden sollte.

Die antihypertensive Therapie wurde umgestellt, so dass der Patient mit folgender Medikation nach 38 Tagen stationärem Krankenhausaufenthalt entlassen wurde:

Beloc zok® mite	(Metoprololsuccinat 47,5 mg)	1-0-1-0
Norvasc® 5	(Amlodipin 5 mg)	1-0-1-0
Unat®	(Torasemid 10 mg)	1-0-0-0
Xanef® 5	(Enalaprilmaleat 5 mg)	1-0-½-0
Pantozol® 40	(Pantoprazol 40 mg)	1-0-1-0
Bifiteral®	(Lactulose 66,7g/100ml)	10ml-0-0-0
Diflucan®	(Fluconazol 200 mg)	1-0-0-0
Plavix®	(Clopidogrel 75 mg)	1-0-0-0

Bewertung:

Die Aufnahme des Patienten in die Klinik erfolgte aus verschiedenen Gründen. Im Vordergrund standen schwere Gastriden und Ulcera, sowie eine Bradykardie mit Herzfrequenzen von 40 Schlägen pro Minute, weiterhin wurde ein akutes Nierenversagen diagnostiziert.
Analysiert man nun die hausärztliche Medikation, die der Patient vor Aufnahme in die Klinik regelmäßig eingenommen hatte, lässt sich folgendes feststellen:
Der Patient erhielt dauerhaft täglich einmal 100 mg Acetylsalicylsäure.
In der Fachinformation findet sich unter „Gegenanzeigen“ und „toxikologischen Eigenschaften“ der Hinweis, dass Acetylsalicylsäure bei Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren nicht eingenommen werden darf bzw. schon unter therapeutischen Dosierungen Ulcera und Blutungen im Magen-Darm-Trakt auftreten können.
In diesem Fall lag also für die Einnahme von ASS eine Kontraindikation vor. Es muss jedoch erwähnt werden, dass nicht klar belegt ist, ob der Patient zuvor schon einmal unter Gastritiden und Ulcera gelitten hatte. Findet sich in der Krankheitsgeschichte kein Hinweis auf bereits aufgetretene Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre oder Blutungen im Gastrointestinalbereich, so wird aus der Sicht des Hausarztes kein Hinweis für eine Kontraindikation für ASS vorgelegen haben. Bei Z.n. Carotis-OP (2002) und chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II-III) (aus dem Entlassungsbrief des Patienten ersichtlich) liegt dagegen eine eindeutige Indikation für den Einsatz von Acetylsalicylsäure vor. Zusätzlich zu den 100 mg Acetylsalicylsäure wurde dem Patienten jedoch 4 Wochen vor Einweisung in die Klinik gegen seine Rückenschmerzen oral einzunehmendes Diclofenac verschrieben.
Auch hier findet sich in der Fachinformation unter „Gegenanzeigen“ und „Nebenwirkungen“ der Hinweis, dass eine Einnahme bei Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren nicht angezeigt ist, bzw. die Therapie „...bei Auftreten von Magen-Darm-Beschwerden, [...] sowie gastrointestinalen Ulcera (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch)...“ sofort zu beenden und ein Arzt aufzusuchen ist.
Dem Entlassungsbrief ist zu entnehmen, dass die Ärzte der Klinik die zusätzliche Diclofenac-Einnahme für den Krankheitsverlauf bezüglich der Ulcera verantwortlich machen.

Sicherlich war der Gastrointestinaltrakt des Patienten durch die dauerhafte Einnahme von Acetylsalicylsäure vorgeschädigt, so dass es unter zusätzlicher Diclofenac-Einnahme zur Manifestation der erosiven Gastriden so wie zur Perforation des Ulcus duodeni (Hb-Abfall auf 10,3 g/dl) kam.

Es handelte sich hierbei also um die klinische Manifestation einer unerwünschten Arzneimittelwirkung, die durch die Kombination zweier gleichgerichtet wirkender Arzneistoffe verstärkt wurde.

Des weiteren wurde eine Bradykardie bei Hyperkaliämie (HF 40 Schläge/min, Kalium 7,5 mmol/l bei Aufnahme) diagnostiziert.

Die hausärztliche Medikation beinhaltete die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers mit einem kaliumsparenden Diuretikum (Enalapril und Spironolacton). Diese Kombination führte durch einen verstärkten Rückhalt von Kalium im Körper, zur Hyperkaliämie, welche in diesem Fall mit einer Kalium-Konzentration von 7,5 mmol/l stark ausgeprägt war und sich in Form einer Bradykardie manifestiert hatte.

Hierbei handelte es sich um eine Arzneimittel-Interaktion, die in diesem Fall klinisch manifest wurde.

Ein weiterer Einweisungsgrund war ein akutes, dialysepflichtiges Nierenversagen unter einer chronisch kompensierten Niereninsuffizienz bei einem Kreatinin-Spiegel um 2,3 mg/dl.

Die zu applizierende Wirkstoffmenge von Arzneimitteln ist bei einer chronischen Niereninsuffizienz dem Leistungsvermögen der Nieren anzupassen. Geschieht dies nicht, kann es zur Kumulation des Arzneistoffs im Körper kommen.

Auch hierfür finden sich in der Fachinformation von Diclofenac-Präparaten unter „Gegenanzeigen“ und „Nebenwirkungen“ Hinweise auf die Notwendigkeit besonderer ärztlicher Überwachung bei vorgeschädigter Niere sowie die Möglichkeit für „....vereinzelte Nierengewebsschädigungen, die mit akuter Niereninsuffizienz [...] einhergehen können“.

Im Entlassungsbrief wurde auch hier die Vermutung geäußert, dass das akute Nierenversagen Diclofenac-induziert war. Womit es sich auch in diesem Fall um die klinische Manifestation einer unerwünschten Arzneimittelwirkung handelte.

Durch eine engmaschigere Kontrolle der Laborparameter (Hb 10,3 g/dl, Kreatinin 2,3 mg/dl, K^+ 7,5 mmol/l) und eine genauere Analyse der unerwünschten Arzneimittelwirkungen sowie der Arzneimittel-Interaktionen in der Medikation vor Einweisung in die Klinik hätte eventuell ein stationärer Aufenthalt verhindert oder

zumindest ein solch dramatischer Verlauf (Intensivstation, Liegedauer von 38 Tagen) vermieden werden können.

3.3.2. Fallbericht 2

Eine Patientin (w, 83 Jahre, 160 cm, 58 kg) wurde mit Zustand nach Sturz durch Schwindel stationär aufgenommen. Eine Abklärung durch die chirurgische Abteilung ergab keine Frakturen. Zusätzlich bestand Dyspnoe im Rahmen einer linksführenden kardialen Dekompensation bei neu aufgetretenem tachykarden Vorhofflimmern.
Unter Einleitung einer Behandlung mit Digimerck® und zunächst hochdosierter diuretischer Therapie trat Normofrequenz bei anhaltendem Vorhofflimmern und die kardiale Rekompensation ein.
Die Patientin wurde mit folgender hausärztlicher Medikation aufgenommen:

Acenorm® 25/25	(Captopril 25 mg + Hydrochlorothiazid 25 mg)	1-0-0-0
ASS 100	(Acetylsalicylsäure 100 mg)	0-0-1-0
Glibenclamid 3,5	(Glibenclamid 3,5 mg)	1-0-0-0
ISMN 20	(Isosorbidmononitrat 20 mg)	½-½-0-0
Uripurinol® 100	(Allopurinol 100 mg)	0-0-1-0
Furorese® 40	(Furosemid 40 mg)	1-0-0-0
Ranitidin 300	(Ranitidin 300 mg)	0-0-½-0
Diclophlogont® Supp.	(Diclofenac)	b.Bed. 2x1 (bei Rückenschmerzen)

Die ambulant eingestellte Glibenclamid-Medikation wurde aufgrund niedriger Blutzuckerwerte in der Klinik abgesetzt und im Entlassungsbrief darauf hingewiesen. Die Entlassungsmedikation nach neun Tagen Krankenhausaufenthalt lautete:

Mono Mack® 20	(Isosorbidmononitrat 20 mg)	½-0-½-0
Esidrix®	(Hydrochlorothiazid 25 mg)	1-0-0-0
Digimerck® 0,07	(Digitoxin 0,07 mg)	1-0-0-0
Lopirin® cor	(Captopril 12,5 mg)	1-0-1-0
ASS 100	(Acetylsalicylsäure 100 mg)	1-0-0-0
Zyloric® 300	(Allopurinol 300 mg)	0-0-½-0

Einen Tag nach Entlassung kam es zu einer erneuten Einweisung der Patientin in die Klinik. Der Pflegedienst hatte die Patientin kaltschweißig und mit Sprachstörungen aufgefunden. Eine Blutzuckermessung ergab 56 mg/dl.
Unter Glucosesubstitution kam es im Verlauf zu Beschwerdefreiheit und die Patientin konnte am folgenden Tag wieder entlassen werden.
Die beim ersten Krankenhausaufenthalt aufgrund niedriger Blutzuckerwerte bei Diabetes mellitus Typ 2 abgesetzte Glibenclamid-Medikation war vom ambulanten Pflegedienst weitergeführt worden.

Bewertung:

In diesem Fall fand sich beim ersten Aufenthalt der Patientin keine Ursache in der Medikation des Hausarztes für die Einweisung in die Klinik. Jedoch wurde stationär durch routinemäßige Blutzuckerkontrollen bei Diabetes mellitus Typ 2 unter niedrigen Blutzuckerwerten die Glibenclamid-Medikation abgesetzt und dies auch im Entlassungsbrief dokumentiert.
Zu Hause wurde die Patientin vor und nach ihrer Entlassung durch einen ambulanten Pflegedienst betreut. Dieser war auch für die Versorgung der Patientin mit Medikamenten verantwortlich, d.h. die vom Arzt angeordneten Medikamente wurden der Patientin durch den Pflegedienst zugeteilt.
Da die Information über das Absetzen der Glibenclamid-Medikation während des Krankenhausaufenthaltes dem Pflegedienst offenbar nicht zugänglich gemacht worden war, kam es nach der Entlassung aus der Klinik zu einer erneuten Applikation des blutzuckersenkenden Medikamentes. Daraus folgend kam es zu einer hypoglykämischen Krise und einer erneuten Krankenhauseinweisung.
Bei besserer Kommunikation zwischen Hausarzt / Patient / Pflegedienst hätte dieser erneute Krankenhausaufenthalt, ausgelöst durch eine unerwünschte Arzneimittelwirkung bei Fehlanwendung, vermieden werden können.
Die Patientin kann man hier jedoch nur insofern mit einbeziehen, als dass sie im Besitz eines vorläufigen Entlassungsbriefes für den Hausarzt war, den sie ggf. dem Pflegedienst zur sofortigen Weiterleitung an den Hausarzt hätte übergeben können, um so die neue Therapie – ohne Glibenclamid – umsetzbar zu machen. Von einer 83jährigen Patientin, die sich bereits in der Betreuung durch einen ambulanten

Pflegedienst befindet, kann diese Umsetzung jedoch nicht ohne weiteres erwartet werden.
Sowohl Pflegedienst als auch Hausarzt hätten sich intensiver um die Medikation der Patientin kümmern müssen, da man nach einem Krankenhausaufenthalt für eine eventuelle Medikationsumstellung sensibilisiert sein müsste. Hier muss wohl dem Pflegedienst insofern eine Verletzung der Sorgfaltspflicht angelastet werden, da dieser mit Sicherheit vor dem Hausarzt von der Entlassung der Patientin aus der Klinik erfahren hatte, da es sich um eine tagtägliche Betreuung der Patientin durch den ambulanten Pflegedienst handelte.
Hieraus wird deutlich, wie hoch die Bedeutung einer integrierten Versorgung und vor allem die Kommunikation zwischen den verschiedenen behandelnden Einheiten – Klinik, Hausarzt, ggf. ambulanter Pflegedienst – ist, um u.a. Medikationsfehler wie oben dargestellt, zu vermeiden und so eine optimale Versorgung der Patienten zu gewährleisten.

3.3.3. Fallbericht 3

Eine Patientin (w, 75 Jahre, 159 cm, 54 kg) wurde wegen zunehmender Luftnot, Blutdruck von 200 / 110 mmHg, sowie einer Herzfrequenz von 120 Schlägen / min stationär aufgenommen. Es wurde eine dekompensierte linksführende Herzinsuffizienz bei initialer Tachyarrhythmia absoluta bei vorbestehender Autoimmunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow diagnostiziert.
Die Patientin wurde mit folgender hausärztlicher Medikation aufgenommen:

Carbimazol 5	(Carbimazol 5 mg)	2-0-0-0
Novodigal® 0,2	(β-Acetyldigoxin 0,2 mg)	1-0-0-0
Symbicort®	(Budesonid 160 µg, Formoterol 4,5 µg)	1-0-1-0
Uniphyllin® 400	(Theophyllin 400 mg)	0-0-0-1
Berodual®	(Ipratropiumbromid 0,02 mg, Fenoterol 0,05 mg)	b.Bed.
Gynodian® Depot	(Estradiolvalerat 4 mg, Prasteronenantat 200 mg)	

Ambulant war vor Einweisung in die Klinik die Carbimazol-Dosis reduziert worden. Diese Reduktion kann das erneute Auftreten der Tachyarrhythmia absoluta begünstigt haben.

Die Schilddrüsen-Ambulanz der Klinik empfahl die Fortsetzung der Carbimazol-Therapie unter Kontrolle von TSH, fT3, fT4 und Blutbild für das folgende Jahr. Bei fortbestehenden Herzrhythmusstörungen sollte dann über eine Radiojod-Therapie oder eine Schilddrüsen-Operation entschieden werden. Bei intermittierender Tachyarrhythmia absoluta wurde eine Marcumarisierung und Digoxin-Therapie begonnen. Gastroskopisch und auch nach augenärztlicher Untersuchung fanden sich keine Kontraindikationen gegen eine Marcumar®-Therapie.

Die Patientin entwickelte stationär unter Carbimazol kurz vor Entlassung eine Leukopenie, so dass nach Rücksprache mit den Ärzten aus der Schilddrüsen-Ambulanz die Carbimazol-Therapie zunächst pausiert und durch Perchlorat ersetzt wurde. Nach Anstieg der Leukocyten sollte die Carbimazol-Gabe fortgeführt werden, oder die Entscheidung einer grundsätzlichen Therapie (Radiojod-Therapie oder Schilddrüsen-Operation) diskutiert werden.

Die Patientin wurde nach 21 Tagen Krankenhausaufenthalt mit folgender Medikation entlassen:

Dytide® H	(Triamteren 50 mg + Hydrochlorothiazid 25 mg)	1-0-0-0
Carbimazol 10	(Carbimazol 10 mg)	Pause
Ovestin®	(Estriol 1 mg)	1-0-0-0
Novodigal® 0,2	(β-Acetyldigoxin 0,2 mg)	1-0-0-0
ASS 100	(Acetylsalicylsäure 100 mg)	1-0-0-0
Lorzaar® 50	(Losartan 50 mg)	1-0-0-0
Pantozol® 40	(Pantoprazol 40 mg)	1-0-0-0
Marcumar®	(Phenprocoumon)	nach INR 2-3
Irenat®	(Natriumperchlorat 15° = 344,2 mg)	15°-15°-15°-0

<u>Bewertung:</u>

Bei der Patientin war eine Autoimmunthyreopathie vom Typ Morbus Basedow bekannt. Hierbei handelt es sich um eine Hyperthyreose. Zu den Hauptsymptomen zählen der Kropf (Schwellung der Schilddrüse), Exophthalmus, Tachykardie, das

sog. Basedow-Herz mit Vorhofflimmern, Hypertrophie, evtl. Dilatation mit Insuffizienz, sowie Basedow-Psychose (extreme Stimmungslagen).
Dies wurde bei der Patientin mit dem Thyreostatikum Carbimazol behandelt. Durch die ambulante Reduktion der Carbimazol-Dosis kam es erneut zu den Symptomen der Hyperthyreose, was sich in einer Tachyarrhythmia absoluta mit Vorhofflimmern äußerte und durch das Auftreten einer linksführenden Herzinsuffizienz zur Krankenhauseinweisung führte.
Somit führte die nicht ausreichende Behandlung des Morbus Basedow zur klinischen Manifestation einer dekompensierten Herzinsuffizienz.
Unter Blutbildkontrolle (TSH, fT3, fT4) wurde die Carbimazol-Therapie fortgeführt. Im Verlauf stellte sich jedoch eine Leukopenie ein, die das erneute Absetzen des Medikamentes erforderte. Hierbei handelt es sich um eine unter Carbimazol-Therapie bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkung.
Dies führte dazu, dass die Therapie der Hyperthyreose erneut neu überdacht und vorerst auf Perchlorat umgestellt werden musste.
In diesem Fall liegt also die Kombination einer nicht vorhandenen oder mangelhaften Arzneimittelwirkung – Reduktion der Carbimazol-Dosis –, die in ihrer Folge zur Einweisung in die Klinik führte, sowie das Auftreten einer unerwünschten Arzneimittelwirkung – Leukopenie unter Carbimazol-Therapie – vor.
Die Einweisung der Patientin in die Klinik hätte durch engmaschigere Kontrollen des Blutbildes (TSH, fT3, fT4), Anpassung der Carbimazol-Dosis und damit Vermeidung der Entstehung einer Herzinsuffizienz bei intermittierender Tachyarrhythmia absoluta womöglich vermieden werden können.

3.3.4. Fallbericht 4

Eine Patientin (w, 75 Jahre, 160 cm, 58 kg) wurde mit hypertensiver Entgleisung – Blutdruckwerte 220 / 100 mmHg – und begleitenden thorakalen Schmerzen stationär aufgenommen. Ein arterieller Hypertonus sowie eine substitutionsbedürftige Hypothyreose waren bekannt. Hinzu kamen zunehmende Belastungsdyspnoe und deutliche Gewichtszunahme von etwa neun Kilogramm.
Hausärztliche Medikation bei Einweisung in die Klinik war wie folgt:

Karvezide® 300 / 12,5	(Irbesartan 300 mg + Hydrochlorothiazid 12,5 mg)	1-0-0-0
Nepresol® 25	(Dihydralazin 25 mg)	0-1-1-0
Metoprolol 200	(Metoprolol 200 mg)	½-0-½-0
Clonidin® ratio 75	(Clonidin 75 mg)	1-0-1-0
Novodigal® 0,2	(β-Acetyldigoxin)	1-0-0-0
HCT Hexal®12,5	(Hydrochlorothiazid 12,5 mg)	0-1-0-0
Euthyrox® 100	(Levo-Thyroxin 100 µg)	1-0-0-0
Sortis® 20	(Atorvastatin 20 mg)	0-0-1-0
Ranitidin 150	(Ranitidin 150 mg)	½-0-0-0
Amitriptylin 25	(Amitriptylin 25 mg)	0-0-1-0
ASS 100	(Acetylsalicylsäure 100 mg)	1-0-0-0
Felodipin® AZU	(Felodipin)	0-0-½-0

Bei persistierend hohen Blutdruckwerten von > 250 mmHg systolisch wurde ein kurzfristiger Aufenthalt auf der Intensivstation zur monitorgestützten intravenösen Blutdrucktherapie notwendig. Persistierende thorakale Schmerzen mit begleitenden Kopfschmerzen waren am ehesten im Rahmen der hypertensiven Entgleisung zu interpretieren.

Unter maximaler Therapie konnte eine adäquate Blutdruckeinstellung erfolgen. Eine im Rahmen des Aufenthaltes durchgeführte Diagnostik zum Ausschluss eines sekundären Hypertonus sowie eines Morbus Conn war ohne Befund. Ein renoparenchymatös bedingter Hypertonus war bei initial leicht erhöhten Nierenretentionswerten und deutlich erniedrigter Kreatinin-Clearance (41 ml / min) nicht vollständig auszuschliessen.

Auf die Gabe von Digitalis und β-Blocker wurde initial bei relativer Bradykardie um 50-60 Schlägen / min verzichtet. Im Verlauf wurde zumindest der Einsatz des β-Blockers wieder möglich. Über den zusätzlichen Einsatz von Digoxin genauso wie über die Durchführung einer Echokardiographie (ambulant) wurde empfohlen, im weiteren Verlauf nachzudenken.

Die Patientin wurde nach 13 Tagen mit folgender Medikation aus der Klinik entlassen:

ASS 100	(Acetylsalicylsäure 100 mg)	1-0-0-0
Xanef® 10	(Enalapril 10 mg)	1-0-1-0
Norvasc® 10	(Amlodipin 10 mg)	1-0-0-0
Lasix® 40	(Furosemid 40 mg)	1-0-0-0
Sortis® 20	(Atorvastatin 20 mg)	0-0-1-0
Novodigal® 0,2	(β-Acetyldigoxin 0,2 mg)	Pause
Saroten®	(Amitriptylin 25 mg)	0-0-1-0
Esidrix®	(Hydrochlorothiazid 25 mg)	1-0-0-0
Beloc zok® mite	(Metoprolol 47,5 mg)	2-0-1-0
Pantozol®	(Pantoprazol 40 mg)	1-0-0-0
Corvaton® retard	(Molsidomin 8 mg)	1-0-1-0
Lorzaar® 50	(Losartan 50 mg)	1-0-1-0
Cynt® 0,2	(Moxonidin 0,2 mg)	1-0-1-0
Maxalt®	(Rizatriptan 5 mg)	Pause

Bewertung:

Die Patientin wurde wegen einer hypertensiven Entgleisung bei bekannter und behandelter Hypertonie sowie bekannter chronischer Herzinsuffizienz in die Klinik eingeliefert. Im Entlassungsbrief der Patientin an den Hausarzt weisen die behandelnden Ärzte auf eine bei Einweisung der Patientin festgestellte relative Bradykardie von 50-60 Schlägen / min hin. Betrachtet man die Medikation der Patientin bei Einweisung in die Klinik und führt mit der ABDA®- und Micromedex® Datenbank eine Interaktionsanalyse durch, so zeigt sich, dass die gleichzeitige Verordnung und Einnahme eines β-Blockers (hier: Metoprolol) und eines Herzglykosids (hier: β-Acetyldigoxin) eine Bradykardie auslösen kann. Wie bereits im Fallbericht dargestellt, haben die Ärzte in der Klinik sowohl den β-Blocker als auch das Herzglykosid zunächst abgesetzt. Dies bewirkte im Verlauf die Normalisierung der Herztätigkeit und ermöglichte so den erneuten Einsatz des β-Blockers.

Bei gleichzeitiger Applikation von β-Blocker und Herzglykosid kommt es zu sich verstärkenden kardialen Effekten und einer möglichen Erhöhung der Bioverfügbarkeit des Glykosids. Es kommt zu einer Verlängerung der atrioventrikulären (AV)

Überleitungszeit. Dies zeigt sich symptomatisch in einer Bradykardie bis hin zum Herzstillstand.

Diese Arzneimittel-Interaktion wies mit einer relativen Bradykardie von 50-60 Schlägen/min eine klinische Manifestation auf. Inwieweit es zu einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit des Herzglykosids kam, konnte aufgrund fehlender Blutspiegel nicht geklärt werden.

Die Patientin war neben einer hypertensiven Entgleisung mit zunehmender Belastungsdyspnoe und deutlicher Gewichtszunahme von neun Kilogramm, die sich u.a. in Unterschenkel- und Knöchelödemen äußerte, aufgenommen worden. Sowohl die Belastungsdyspnoe als auch die Unterschenkel- und Knöchelödeme sind Anzeichen für eine Verschlechterung der bereits bekannten Herzinsuffizienz. Diese Verschlechterung wird zum einen begünstigt durch einen schlecht eingestellten bzw. manifesten Hypertonus – Einweisung aufgrund hypertensiver Entgleisung; zum anderen durch die durch eine Arzneimittel-Interaktion ausgelöste Bradykardie.

Die Krankenhauseinweisung resultierte aus der klinischen Manifestation einer Arzneimittel-Interaktion sowie den sich daraus ergebenden Verschlechterungen der bereits bekannten Erkrankungen.

4. Diskussion

Die wesentlichen Ergebnisse der vorliegenden Studie können wie folgt zusammengefasst werden:

- Es wird eine große Anzahl von Medikamenten an internistische Patienten verordnet, wobei ein stationärer Aufenthalt zumeist zu einer signifikanten Zunahme der Zahl verordneter Medikamente führt.

- In der Gegenüberstellung des Allgemeinen Krankenhauses und des Universitätsklinikums fand sich im Allgemeinen Krankenhaus ein stärkerer Anstieg in der Zahl der verordneten Medikamente von der Aufnahme in die Klinik zur stationären Entlassungsempfehlung und gleichzeitig dazu ein Anstieg in der Zahl der potentiellen Arzneimittel-Interaktionen pro Patient.

- Aus der Vielzahl der Arzneiverordnungen ergeben sich Risiken aufgrund zahlreicher potentieller Arzneimittel-Interaktionen. Die Inzidenz solcher potentiellen Arzneimittel-Interaktionen ist direkt proportional zum Binomialkoeffizienten der Zahl verordneter Arzneimittel.

- Es finden sich zahlreiche potentielle Arzneimittel-Interaktionen der Medikation bei Aufnahme in die Klinik; in einem Fünftel der Fälle kam es zu einer klinischen Manifestation, in einem Zehntel der Fälle war dies der Grund für die Einweisung in die Klinik.

- Bezogen auf das Gesamt-Patientenkollektiv waren gut 40% der Krankenhauseinweisungen medikationsbedingt.

- Die Hyperkaliämie stellte einerseits eine häufige Erscheinungsform potentieller Arzneimittel-Interaktionen dar, andererseits wurden bei der Analyse der Ursachen für Hyperkaliämien im Krankenhaus als häufigste Auslöser nicht Medikamente bzw. Arzneimittel-Interaktionen, sondern Fehlabnahmen und eingeschränkte Nierenfunktion ermittelt.

4.1. Zahl verordneter Medikamente

Kardiovaskularia stellen in Deutschland, wo laut Statistischem Bundesamt Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems die Haupttodesursache bilden [Statistisches Bundesamt, Weltherztag 2004], die am häufigsten verschriebene Arzneimittelgruppe dar [Teweleit et al. 2001]. Zum überwiegenden Teil werden diese Arzneimittel im Alter jenseits des 65. Lebensjahres verordnet [Schwabe et al. 2001]. In der Gruppe dieser älteren, zum Teil multimorbiden Patienten nehmen 60% zwischen einem und drei und 15% vier und mehr verschreibungspflichtige Medikamente ein [Frölich et al. 2000]. Die für die vorliegende Arzneiverordnungsstudie gewählten Leitdiagnosen koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Hypertonie erfassen eben dieses Patientenkollektiv. Neben den Leitdiagnosen wurden aber auch Patienten mit anderen Diagnosen unter „Sonstige“ erfasst. Die durchschnittliche Zahl verordneter Medikamente bei den in dieser Studie erfassten internistischen Patienten lag mit 6,5 Medikamenten pro Patient zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme im dargestellten Erwartungsbereich. Dies mag zunächst nicht sehr viel erscheinen, jedoch muss eine Vielzahl an Medikamenten mehrmals täglich eingenommen werden, so dass die Zahl der Medikamenteneinnahmen für den Patienten subjektiv wesentlich höher erscheint. Dass sich allein durch den Wechsel einer zweimal täglichen auf eine dreimal tägliche Einzeldosisgabe die Compliance des Patienten signifikant verschlechtert und damit der Therapieerfolg in Frage gestellt wird [Eisen et al. 1990], ist nur ein Gesichtspunkt in der kritischen Betrachtung der Anzahl eingenommener Medikamente. Hinzu kommt, dass besonders bei älteren Patienten durch die Zunahme der Medikamentenzahlen eine unkorrekte Einnahme der Arzneimittel zu befürchten ist, zumal durch verschiedenste Arzneiformen (Tabletten, Suppositorien, inhalative Sprays, usw.) oder chronopharmakologische Effekte die verordneten Medikamente eventuell unterschiedlich einzunehmen bzw. anzuwenden sind; auch durch zusätzlich eingenommene nicht verschreibungspflichtige (OTC-) Präparate ist der ordnungsgemäße Gebrauch der verordneten Medikamente gefährdet [Salzman 1995]. Dies wird durch die derzeitige Entwicklung im Gesundheitssystem noch verstärkt. Durch das GKV- (Gesetzliche KrankenVersicherung)-Modernisierungsgesetz wurde festgelegt, dass rezeptfreie Arzneimittel künftig weitgehend aus der Erstattung und damit aus der Verordnungsfähigkeit

ausgeschlossen werden. So ergibt sich für die OTC-Präparate eine Einteilung in verordnete OTC- (=OTX) Präparate und den Selbstmedikationsbereich (=OTC). Der Anteil an OTX-Präparaten lag im Zeitraum von Oktober 2002 bis September 2003 in der Fachgruppe der Internisten immerhin bei 23%, in der Fachgruppe der Praktischen Ärzte bei 28% [IMS Health 2003]. Damit sind bis auf wenige Ausnahmen („Standardtherapeutika für die Behandlung schwerwiegender Erkrankungen“) sämtliche OTC-Arzneimittel nicht mehr verordnungsfähig und damit der Kontrolle durch Ärzte weiter entzogen.

Tatsächlich noch höhere Zahlen an Medikamenteneinnahmen, als die in dieser Untersuchung ermittelten Daten, sind unter dem Gesichtspunkt denkbar, dass die Einnahme von OTC-Präparaten nur zum Teil in der vorliegenden Untersuchung berücksichtigt werden konnte. Lediglich die OTC-Medikamente der prästationären Medikation konnten erfasst werden, da diese zum Zeitpunkt der Anamneseerhebung bei der stationären Aufnahme des Patienten entweder durch dessen eigene Angaben oder die „Durchsicht“ der ins Krankenhaus mitgebrachten Medikamente aufgezeigt werden konnten. Wobei sich dies meist als schwierig erwies, da die Aussagen der Patienten häufig sehr unklar waren und die Medikamente vielfach nicht mit in die Klinik gebracht worden waren. Für die Erfassung der Zahl der Medikamente wurden somit nur zuverlässige Angaben aus der Akte des Patienten verwendet, die zumeist nur Verordnungen des einweisenden Arztes bzw. Hausarztes beinhaltete. Während des stationären Aufenthaltes wurden in der Regel alle OTC-Medikamente abgesetzt. Somit spiegelt die Tendenz zur Zunahme der Verordnungsfrequenz vom prästationären Bereich zur stationären Entlassungsempfehlung den Bereich der verschreibungspflichtigen und verordnungsfähigen Medikamente wieder. Diese unterliegen damit der Kontrolle des verordnenden Arztes.

Die Analyse der Verordnungsfrequenz ergab bezogen auf die Häufigkeiten annähernd dieselben Medikamente und Medikamentengruppen wie die, die in der Hauptsache für das Auftreten von potentiellen Arzneimittel-Interaktionen verantwortlich gemacht werden konnten. Die Tatsache, dass bei den Medikamentengruppen, die nicht nur an der Spitze der Verordnungsfrequenzen sondern auch an der Spitze der potentiellen Interaktionen stehen, eine Zunahme in der Verordnungsfrequenz vom Zeitpunkt der Aufnahme zum Zeitpunkt der Entlassung festzustellen war, macht eine besondere Überwachung der Patienten in der poststationären Phase durch den betreuenden Hausarzt erforderlich.

Die Unterschiede in den Verordnungsfrequenzen der beiden verschiedenen Patientenkollektive, Allgemeines Krankenhaus gegenüber Universitätsklinikum, können verschiedentlich diskutiert werden. Die Patienten des Klinikum Nord wurden im Schnitt mit 1,5 Medikamenten weniger aufgenommen als die Patienten des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Anhand der durchschnittlichen Anzahl an Diagnosen bei Entlassung der Patienten kann geschlussfolgert werden, dass es sich bei den Patienten des Universitätsklinikums mit drei Diagnosen pro Patient mehr um ein multimorbideres Patientenkollektiv handelt. Dies wird durch die Erfahrungen aus der Patienten-Rekrutierung bestätigt. Diese gestaltete sich für das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf gegenüber dem Allgemeinen Krankenhaus Klinikum Nord insofern schwieriger, als dass die Patienten hier vielfach bereits in anderen Kliniken zuvor behandelt worden waren und von dort ins UKE weiterüberwiesen worden waren – ein Ausschlusskriterium für diese Untersuchung. Demgegenüber fanden sich im Allgemeinen Krankenhaus vielmehr Patienten, die zuvor noch in keinem Krankenhaus behandelt worden waren und somit keine so intensive bzw. lange Krankengeschichte aufwiesen wie die Patienten des Uniklinikums. Daraus kann eine weniger intensive Überwachung, Behandlung und Therapie der Patienten und damit eine niedrigere Verordnungszahl vermutet werden. Dies wird auch dadurch bestätigt, dass es bei den Patienten des Allgemeinen Krankenhauses vom Zeitpunkt der Aufnahme zum Zeitpunkt der Entlassung zu einem Anstieg von durchschnittlich zwei Medikamenten pro Patient kam. Des weiteren kann als Diskussionspunkt angeführt werden, dass in einem Universitätsklinikum durch Lehr- und Forschungstätigkeiten unter Umständen leitliniengerechter und damit ggf. eine höhere Anzahl an Medikamenten verordnet wird als in einem Allgemeinen Krankenhaus. Die Patienten des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf waren in den meisten Fällen schon langjährige Patienten in dieser Klinik und damit zum größten Teil umfassend therapiert worden.

Einen direkten Vergleich zwischen einem Universitätsklinikum und einem Allgemeinen Krankenhaus im Hinblick auf Arzneimittel-Interaktionen hat es – soweit bekannt – in dieser Form noch nicht gegeben. Jedoch führen Beijer und de Blaey in ihrer Metaanalyse über arzneimittelbedingte Krankenhauseinweisungen an, dass neben Alter, Arzneimittelgruppen und Publikationsjahr auch die Art des Krankenhauses in einer Studie von Bedeutung für die Beurteilung der Daten ist. Sie führten eine Untergruppenanalyse durch, die aufzeigen sollte, inwieweit die Art des

Krankenhauses relevant für die arzneimittelbedingten Krankenhauseinweisungen bei Älteren war. Bei einem Vergleich von 37 Studien (20x Allgemeines Krankenhaus vs. 17x Universitätsklinikum) konnten keine Unterschiede zwischen diesen beiden Krankenhaustypen gefunden werden [Beijer und de Blaey 2002]. Um spezifischere Aussagen über etwaige Unterschiede oder Ähnlichkeiten in den Daten der arzneimittelbedingten Krankenhauseinweisungen oder das Auftreten von Arzneimittel-Interaktionen bezogen auf die Art des Krankenhauses treffen zu können, sind somit weitere Studien, die einen direkten Vergleich ziehen, notwendig.

4.2. Potentielle Arzneimittel-Interaktionen

In zahlreichen Studien wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen analysiert. Mehrfach wurde sowohl ihre Dimension in der ambulanten Behandlung [Martys, 1979] und die Inzidenz in Krankenhäusern [Miller 1973, May et al. 1977, Lazarou et al. 1998], als auch das Ausmaß, mit welchem sie zu Krankenhausaufenthalten führen, untersucht [Jick 1974, Miller 1974, Levy et al. 1980, Bergman und Wiholm 1981, Colt und Shapiro 1989, Hallas et al. 1992, Muehlberger et al. 1997]. So ergab eine Studie von Classen und Mitarbeitern, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu einer durchschnittlichen Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes um fast zwei Tage führten und mit einer signifikanten Kostenzunahme verbunden waren [Classen et al. 1997]. Eine Untersuchung von Hallas und Kollegen ergab, dass elf Prozent aller Krankenhauseinweisungen arzneimittelbedingt sind, davon acht Prozent spezifisch verursacht durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen [Hallas et al. 1992]. In einer neuen Untersuchung aus dem Jahr 2004 finden Pirmohamed und Mitarbeiter erneut, dass sechs Prozent aller Krankenhauseinweisungen auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen zurückzuführen sind [Pirmohamed et al. 2004]. Daraus ist ersichtlich, dass sich die Zahlen über einen Zeitraum von über zehn Jahren nicht entscheidend verändert haben und die Last der unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der Pharmakotherapie in Bezug auf deren Ursache für eine Krankenhauseinweisung nicht reduziert werden konnte.

In der Summe lässt sich aus diesen Studien der Schluss ziehen, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen ein gravierendes Problem während der ambulanten und stationären Behandlung darstellen, und dass diese eine häufige Ursache für

Krankenhauseinweisungen sind. Nach Lazarou und Mitarbeitern stehen arzneimittelbedingte Reaktionen in den USA an Platz vier der Liste der häufigsten Todesursachen und sind pro Jahr für ca. 100.000 Todesfälle verantwortlich [Lazarou et al. 1998].

Mit Interaktionen hat man sich weit weniger befasst, obwohl diese Ursache vieler unerwünschter Arzneimittelwirkungen sind [Borda et al. 1968, Koecheler Schneider et al. 1992]. Pirmohamed und Kollegen fanden, dass 17% der unerwünschten Arzneimittelwirkungen Arzneimittel-Interaktionen sind [Pirmohamed et al. 2004]. Die Arbeitsgruppe um Bates fand, dass vermeidbare Arzneimittel-Interaktionen fast ein Drittel aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen ausmachen, wobei sie sogar für die Hälfte der damit verbundenen Gesamtkosten verantwortlich sind [Bates et al. 1997].

Dabei variieren Zahlen und Einschätzungen der Häufigkeit von Arzneimittel-Interaktionen – ebenso wie bei der Beurteilung unerwünschter Arzneimittelwirkungen – sehr stark, nicht zuletzt bedingt durch unterschiedliche Definitionen und Klassifizierungen, durch voneinander abweichende Methoden der Datenerfassung und des Monitoring, sowie durch Unterschiede in der Untersuchungspopulation und der Studiengröße [Irey 1966, Pirmohamed et al. 2004]. Die Zahlen potentieller Interaktionen, welche durch eine Durchsicht von Krankenakten und Verordnungsbögen aufgedeckt werden, sind gewöhnlich höher als solche, die aufgrund von Berichten über tatsächlich eingetretene Interaktionen, erfasst aufgrund von Symptomen oder Laborwerten, ermittelt werden [Mitchell et al. 1979, Kinney 1986]. Mitchell und Kollegen sahen fünf Prozent der gefundenen möglichen Interaktionen als klinisch relevant an [Mitchell et al. 1979]. Nach der Bewertung von Davidson und Kollegen wurde 3,4% der Arzneimittel-Interaktionen eine große klinische Relevanz zugesprochen [Davidson et al. 1987].

Problematisch ist, dass sich eine Interaktion zwischen zwei Arzneimitteln klinisch mit sehr unterschiedlichem Schweregrad präsentieren kann; so kann beispielsweise die Interaktion zwischen ACE-Hemmer und kaliumsparendem Diuretikum ganz ohne klinische Symptome bleiben, eine über Labortests ermittelte, klinisch jedoch asymptomatische Hyperkaliämie bedingen, oder aber zu Herzrhythmusstörungen führen, welche dann intensive Behandlung erfordern (vgl. 4.4.). Dies erklärt das Entstehen unterschiedlicher Einschätzungen verschiedener Autoren. Des weiteren

gibt es auch interindividuelle Unterschiede in der Verstoffwechselung von Arzneistoffen (vgl. 1.3.).

Darüber hinaus ist eine wirklich eindeutige Gewichtung von via Datenbanken ermittelten Interaktionen nicht möglich. So schwanken die Angaben über die Vermeidbarkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen von 59 bis 80% [Winterstein et al. 2002, Howard et al. 2003, Lagnaoui et al. 2000].

Da im Focus der vorliegenden Untersuchung die klinische Manifestation unerwünschter Arzneimittelwirkungen stand, wurde auf eine Einteilung der Interaktionen nach ihrem Schweregrad verzichtet.

Bei der Untersuchung der Häufigkeit, Vermeidbarkeit und Kosten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden häufig verschiedene Definitionen angeführt [Lazarou et al. 1998]. So wird neben der Definition der WHO für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW bzw. ADR – adverse drug reaction), die von einer sachgemäßen Anwendung des Arzneimittels ausgeht (vgl. 1.1.), zusätzlich häufig die Definition des „unerwünschten Arzneimittelereignisses“ (UAE bzw. ADE – adverse drug event) verwendet. Als unerwünschtes Arzneimittelereignis werden schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen definiert, die mit der Anwendung eines Arzneimittels in Zusammenhang stehen [Schnurrer et al. 2003].

Bei der Betrachtung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist die Differenzierung in potentielle Arzneimittel-Interaktionen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkung), deren jeweiliger klinisch manifester Anteil sowie Therapiemängel entscheidend für die Analyse der Einweisungsgründe in die Klinik. Dementsprechend wurde die Einteilung in der vorliegenden Untersuchung vorgenommen.

Die Analyse der potentiellen Arzneimittel-Interaktionen ergab in der Betrachtung der Inzidenz potentieller Interaktionen bezogen auf die Zahl verschriebener Arzneimittel zu den beiden Betrachtungszeitpunkten so gut wie keine Veränderung (durchschnittlich 0,16 bei Aufnahme und 0,18 bei Entlassung). Daraus lässt sich ableiten, dass das Auftreten bzw. die Häufigkeit von potentiellen Arzneimittel-Interaktionen abhängig von der Zahl der verordneten Medikamente ist. Eine Bestätigung hierfür findet sich in der statistischen Datenanalyse, die eine exponentielle Regressionsbeziehung zwischen der Zahl der verordneten Arzneimittel und der Zahl potentieller Arzneimittel-Interaktionen ergab. Des weiteren fand sich eine enge und lineare Korrelation zwischen der Anzahl potentieller Interaktionen und der Zahl theoretisch denkbarer Interaktionen zwischen den einzelnen Arzneimitteln,

dem Binomialkoeffizienten der Zahl der verschriebenen Arzneimittel. Dies entspricht den Daten von Köhler und Kollegen, die darstellen, dass das Arzneimittel-assoziierte Risiko für den Patienten mit jedem neu zur bereits bestehenden Medikation zusätzlich verordneten Medikament überproportional ansteigt [Köhler et al. 2000].

Wird die Häufigkeit potentieller Interaktionen zu der Zahl verschriebener Medikamente ins Verhältnis gesetzt, wird die Differenz der Zahl potentieller Interaktionen pro Patient, die sich beim Vergleich der beiden Kliniken ergab, weitgehend aufgehoben. Daraus erklärt sich, dass die höhere Zahl potentieller Interaktionen, die bei den Patienten des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf zum Zeitpunkt der Aufnahme gefunden wurde, auf die höhere Anzahl der hier verordneten Medikamente gegenüber dem Klinikum Nord zurückzuführen ist.

Dieses stimmt mit den Ergebnissen diverser anderer Untersuchungen überein [Bergendal et al. 1995, Cadieux 1989, Franceschi et al. 2004, Schwartz et al. 1988]. In der Studie von Bergendal und Kollegen, in die mehr als 5000 zumeist ältere Patienten eingeschlossen worden waren, konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer oder mehreren Interaktionen signifikant mehr Arzneimittel eingenommen hatten als Patienten ohne Interaktion (im Mittel 8,1 gegenüber 5,2 Medikamenten), und dass dieser signifikante Unterschied unabhängig von Alter und Geschlecht war [Bergendal et al. 1995]. Der in einigen Studien dargestellte Zusammenhang zwischen steigendem Lebensalter und der Rate des Auftretens unerwünschter Arzneimittelwirkungen erklärt sich nicht aus einer direkten Korrelation, sondern vielmehr aus der Tatsache, dass die Menschen eine immer weiter steigende Lebenserwartung haben, sich dadurch mehr zu behandelnde Erkrankungen einstellen und die Möglichkeiten zur Therapie immer mehr zunehmen. Es kommt zu immer komplexeren Arzneitherapien („polypharmacy“) und damit zum Anstieg der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen [Routledge et al. 2004]. Zwischen der Zahl verordneter Arzneimittel und der Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen konnte ein ähnlicher Zusammenhang gesehen werden wie bei Bergendal und Kollegen [Bergman und Wiholm 1981, May et al. 1977, Cadieux 1989, Nolan und O`Malley 1988]. Bergman und Wiholm führten an, dass Patienten, denen vier oder mehr Arzneimittel verschrieben worden waren, signifikant häufiger aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen stationär aufgenommen werden mussten als Patienten, die bis zu drei Arzneimittel erhalten hatten [Bergman und Wiholm 1981].

In der vorliegenden Arzneiverordnungsstudie waren nur wenige Arzneimittel-Gruppen für den Großteil der potentiellen Interaktionen verantwortlich. Die Tatsache, dass insbesondere von Diuretika – kaliuretischen sowie kaliumsparenden –, Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems – ACE-Hemmer und Angiotensin II-Antagonisten – sowie Calcium-Kanal-Blockern ein potentielles Interaktionsrisiko ausgeht, findet sich durch die Ergebnisse anderer Studien bestätigt [Bradley und Fraser 1997, Doucet et al. 1996, Levy et al. 1980, Mitchell et al. 1979]. Durch die Auswahl der koronaren Herzkrankheit, der Herzinsuffizienz und der Hypertonie als Leitdiagnosen bei der Auswahl der Patienten für die vorliegende Untersuchung sind diese Arzneimittelgruppen womöglich überrepräsentiert, jedoch finden sich ähnliche Beobachtungen in anderen Arbeitsgruppen, die ein deutlich heterogeneres Patientengut untersucht haben [Hallas et al. 1992, Ebbesen et al. 2001]. Teweleit und Kollegen fanden in einer multizentrischen Erhebung an mehreren deutschen Universitätskliniken, dass ein Viertel aller von ihnen beobachteten, zur stationären Einweisung führenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen von kardiovaskulären Medikamenten verursacht wurden [Teweleit et al. 2001]. Häufigste Auslöser waren ACE-Hemmer, Digitalisglykoside, Calcium-Kanal-Blocker, β-Blocker und Diuretika. Caranasos und Kollegen sahen in ihrer Studie lediglich acht verschiedene Arzneistoffe als die Verursacher eines Drittels aller Arzneimittel-induzierten Erkrankungen an (Acetylsalicylsäure, Digoxin, Warfarin, Hydrochlorothiazid, Prednison, Vincristin, Norethisteron, Furosemid) [Caranasos et al. 1974]. Trotz der unterschiedlichen Einschlusskriterien und des Studiendesigns finden sich die meisten dieser Arzneimittel auch in der vorliegenden Arzneiverordnungsstudie wieder.

Große Übereinstimmungen in diesem Bereich finden sich auch mit den Ergebnissen von Köhler und Kollegen. Hier wurde eine Untersuchung zur Inzidenz potentieller Arzneimittel-Interaktionen an zwei Universitätskliniken in Hannover und Magdeburg bei Patienten mit den Diagnosen „koronare Herzkrankheit“ und „chronisch-obstruktive Lungenerkrankung“ durchgeführt. Die für potentielle Arzneimittel-Interaktionen hier am häufigsten verantwortlichen Arzneistoffgruppen decken sich zu 80% mit den in der vorliegenden Untersuchung gefundenen Angaben. Auch hier stehen Diuretika (kaliuretische), ACE-Hemmer und Digitalisglykoside an führender Position in Zusammenhang mit dem Auftreten von potentiellen Arzneimittel-Interaktionen.

Des weiteren zeigten Köhler und Kollegen ebenso wie in der vorliegenden Arbeit sowohl eine lineare Korrelation zwischen der Anzahl potentieller Interaktionen und

der Zahl theoretisch möglicher Zweier-Interaktionen, als auch eine exponentielle Regression zwischen der Zahl potentieller Interaktionen und der Zahl verschriebener Arzneistoffe [Köhler et al. 2001].
Dies unterstreicht die Bedeutung der in der jetzigen Arzneiverordnungs-Studie gefundenen Ergebnisse. Sie bestätigen die Daten von Köhler und Kollegen, deren Untersuchung an zwei anderen Kliniken in unterschiedlichen Teilen Deutschlands mit abweichenden Einschlusskriterien durchgeführt wurde.

4.3. Klinische Manifestation unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Die Inzidenz von unerwünschten Arzneimittelereignissen ist bereits vielfach untersucht worden. Schnurrer und Frölich bemerken, dass diese Studien sich auf stationär behandelte Patienten beschränken bzw. Patienten berücksichtigen, die infolge eines unerwünschten Arzneimittelereignisses in Krankenhäuser aufgenommen wurden [Schnurrer und Frölich 2003]. Bei Patienten, die infolge einer unerwünschten Arzneimittelwirkung bzw. eines unerwünschten Arzneimittel-ereignisses in eine Klinik eingewiesen wurden, findet sich jedoch die Ursache für diese Krankenhauseinweisung in der ambulant geführten Therapie bzw. bei Therapiefehlern bzw. –mängeln (z.B. ein nicht therapierter arterieller Hypertonus, der mit einer hypertonen Krise zur Einweisung in die Klinik führt) einer unzureichenden ambulanten Versorgung. Solche Therapiemängel konnten in der vorliegenden Arzneiverordnungsstudie in 19 Fällen festgestellt werden. Die Auswertung solcher „stationär rekrutierter“ Patienten ist anhand der in der Klinik vorliegenden Patientendaten möglich. Die Einweisung eines Patienten in eine Klinik als Folge einer unerwünschten Arzneimittelwirkung oder einer Arzneimittel-Interaktion kann somit als Klassifizierung der Schwere eines unerwünschten Ereignisses angesehen werden.
Runciman und Mitarbeiter fanden, dass zwei bis vier Prozent aller Krankenhauseinweisungen in Australien medikationsbedingt sind. Dabei finden sich höhere Angaben für Notaufnahmen und internistische Abteilung; ein Anstieg auf über 30% für medikationsbedingte Krankenhauseinweisungen findet sich bei Patienten mit einem Lebensalter > 75 Jahre [Runciman et al. 2003]. Dies deckt sich mit den in dieser Untersuchung ermittelten Daten; bezogen auf das Gesamt-Patientenkollektiv,

welches ein durchschnittliches Lebensalter von 72 Jahren (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf: 67 Jahre, Klinikum Nord: 76 Jahre) besaß, konnten 42% der Krankenhauseinweisungen als medikationsbedingt eingestuft werden.

In einer Untersuchung von Mannesse und Kollegen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei älteren Patienten (Durchschnittsalter 78 Jahre) wurde gezeigt, dass bei 42% der Patienten eine oder mehr unerwünschte Arzneimittelwirkungen und bei 24% sogar schwere unerwünschte Reaktionen gefunden wurden. Insgesamt erlitt einer von sechs älteren, in ein allgemeines Krankenhaus eingewiesener Patienten eine unerwünschte Arzneimittelwirkung [Mannesse et al. 1997].

Ein freiwilliges anonymes Meldesystem für praktische Ärzte ergab, dass die Hälfte der Meldungen medikationsbedingte Probleme beinhalteten [Steven et al. 1999]. Im Vergleich zu Krankenhäusern standen bei praktischen Ärzten Therapieprobleme (26% versus 8%) und die Verschreibung kontraindizierter Medikamente (15% versus 5%) im Vordergrund. Unter der Verschreibung kontraindizierter Medikamente fanden sich zu vier Prozent Medikamente, bei denen eine Allergie des Patienten bekannt war, vier Prozent deren Kontraindikation sich aufgrund pathophysiologischer Faktoren ergab und in vier Prozent der Fälle war eine potentielle Arzneimittel-Interaktion vorhersehbar [Runciman et al. 2003]. In den Studien zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen finden sich wenig explizite Angaben zu Arzneimittel-Interaktionen und deren klinischer Manifestation, vielmehr werden Aussagen gemacht zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Sinne von Nebenwirkungen, Über- oder Unterdosierung, Applikation falscher Medikamente oder Therapiemängeln.

Pirmohamed und Kollegen konnten dagegen zeigen, dass 16,6% der von ihnen ermittelten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in zwei englischen Allgemeinen Krankenhäusern Arzneimittel-Interaktionen waren [Pirmohamed et al. 2004]. Interaktionen bilden daher einen nicht unerheblichen Teil der unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Dies wird durch die Daten der vorliegenden Arzneiverordnungsstudie bestätigt. So konnte gezeigt werden, dass bei den durch Datenbank-Analyse ermittelten potentiellen Arzneimittel-Interaktionen in 20% der Fälle eine klinische Manifestation eintrat und dies zu zehn Prozent der Grund für die Krankenhauseinweisung war. Die Angaben über die medikationsbedingten Krankenhauseinweisungen schwanken in den unterschiedlichen Studien von 5% bis

30% [Schnurrer und Frölich 2003, Runciman et al. 2003]. Beijer und de Blaey fanden in einer Metaanalyse sogar Schwankungen von 0,2% bis 41,3% [Beijer und de Blaey 2002]. Sie erklären diese unterschiedlichen Daten anhand unterschiedlicher Studiendesigns; entscheidende Faktoren für die Ergebnisse solcher Studien sind das Alter der Patienten sowie die Größe der Studie. So konnte in Studien mit älteren Patienten – zumeist wurden diese als ≥ 65 Jahre definiert, in einigen Studien auch 70 und 75 Jahre [Mannesse et al. 2000, Popplewell et al. 1982] – gezeigt werden, dass die Gefahr für eine Hospitalisierung aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen hier vierfach höher liegt als bei jüngeren Patienten, wovon ein beträchtlicher Teil davon hätte vermieden werden können. Des weiteren liegen die Hospitalisierungsraten in kleineren Studien (100-150 Patienten) höher als in Studien mit großen Patientenkollektiven (150-2000 Patienten) [Beijer und de Blaey 2002].

In ihrer Metaanalyse legten Beijer und de Blaey Subgruppen fest, nach denen sie die von ihnen analysierten Studien kategorisierten, um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen. Dazu zählten neben dem Alter der Patienten und der Größe der Studie auch die Wahl der zu betrachtenden Arzneimittelgruppen, sowie die Art des Krankenhauses als weitere Kriterien zur Beurteilung der Hospitalisierungsrate aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen [Beijer und de Blaey 2002].

Bei einem Vergleich der vorliegenden Daten mit den Ergebnissen aus den von Beijer und de Blaey analysierten Studien zeigte sich Folgendes:

Untersuchungen mit älteren Patienten – in der vorliegenden Studie war das durchschnittliche Alter der Patienten 72 Jahre – sowie kleinere Studien (150-2000 Patienten) – vorliegende Studie: 118 Patienten – fanden tendenziell einen höheren Prozentsatz – 42% wie in der aktuellen Untersuchung – an medikationsbedingten Krankenhauseinweisungen. Durch die Analyse der Daten zweier verschiedener Krankenhäuser (Universitätsklinikum vs. Allgemeines Krankenhaus) kann die vorliegende Studie auch anhand dieses Kriteriums mit den Ergebnissen von Beijer und de Blaey verglichen werden. Diese fanden keine Unterschiede zwischen den Daten eines Universitätsklinikums und denen eines Allgemeinen Krankenhauses (vgl. 4.1.). Hier findet sich eine Abweichung zu den in der vorliegenden Arbeit gefundenen Ergebnissen. Für das UKE konnte eine höhere Anzahl sowohl klinisch manifester Arzneimittel-Interaktionen (14 [absolut] am UKE vs. 10 [absolut] am Klinikum Nord) als auch klinisch manifester unerwünschter Arzneimittelwirkungen (13 [absolut] am UKE vs. 7 [absolut] am Klinikum Nord) als für das Klinikum Nord ermittelt werden.

Eine Erklärung für dies Ergebnis kann in der unterschiedlichen Zahl verordneter Medikamente zum Zeitpunkt der Einweisung in die jeweiligen Kliniken gesehen werden. Die Patienten des UKE hatten zum Zeitpunkt der Einweisung durch schnittlich 1,5 verordnete Medikamente mehr als die Patienten des Klinikum Nord; daraus ergaben sich 0,5 Interaktionen pro Patient bei Einweisung mehr für das UKE als für das Klinikum Nord.

Die Häufigkeit von potentiellen Arzneimittel-Interaktionen ist – wie bereits unter 4.2. dargestellt – abhängig von der Zahl verordneter Medikamente. Durch statistische Datenanalyse konnte gezeigt werden, dass in gleicher Weise die Zahl der klinisch manifesten Interaktionen ebenfalls von der Zahl verordneter Medikamente abhängig ist. Auch hier ergibt sich bei der Korrelation der Daten eine exponentielle Regressionsbeziehung zwischen der Zahl der verordneten Arzneimittel und der Zahl klinisch manifester Arzneimittel-Interaktionen. Dies konnte auch schon für die Anzahl potentieller Interaktionen gezeigt werden (vgl. 4.2.). Des weiteren konnte zwischen der Zahl potentieller Arzneimittel-Interaktionen und der Anzahl theoretisch denkbarer Zweierkombinationen und der Zahl klinisch manifester Arzneimittel-Interaktionen eine signifikante Korrelation dargestellt werden. Die lineare Regressionsbeziehung zwischen der Zahl potentieller Arzneimittel-Interaktionen und der Zahl klinisch manifester Interaktionen verdeutlicht deren engen Zusammenhang.

Diese Fakten ergänzen damit auch bereits vorhandene Daten zu potentiellen Interaktionen [Köhler et al. 2000] dahingehend, dass nicht nur das potentielle Arzneimittel-assoziierte Risiko sondern auch die tatsächliche klinische Manifestation für den Patienten mit jedem neu zur bereits bestehenden Medikation zusätzlich verordneten Medikament überproportional ansteigt.

Buajordat und Mitarbeiter fanden in ihrer Untersuchung über tödliche unerwünschte Arzneimittelereignisse, dass bei 23 % (30 von 133) der Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Arzneimittelereignisses verstarben, dies in Zusammenhang mit einer vorangegangenen Behandlung mit Diuretika, Nitraten, ACE-Hemmern oder Calcium-Kanal-Blockern gebracht werden konnte. Des weiteren waren diese älter, nahmen mehr Medikamente ein und hatten mehr Begleiterkrankungen als die Patienten, die nicht an einem unerwünschten Arzneimittelereignis verstarben [Buarjordet et al. 2001]. Ähnliche Angaben über die Art der Arzneimittelgruppen findet sich in der Metaanalyse von Beijer und de Blaey über Hospitalisierungen aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen: Kardiovaskuläre Medikamente, nicht-

steroidale Antirheumatika (NSAR) und Analgetika, Diuretika und Antikoagulantien stehen an der Spitze dieser Arzneimittelgruppen.
Wie aus der vorliegenden Arzneiverordnungsstudie hervorgeht, finden sich bei der Betrachtung der Stoffklassen, die für die klinische Manifestation potentieller Arzneimittel-Interaktionen verantwortlich sind, zu 70% die Stoffklassen wieder, von denen bereits ein potentielles Interaktionsrisiko bekannt ist und die auch in vorangegangenen Studien immer wieder im Zusammenhang mit Krankenhauseinweisungen aufgrund unerwünschter Arzneimittelereignisse standen.

4.4. Hyperkaliämie als unerwünschte Arzneimittelwirkung

Die Hyperkaliämie ist ein häufiges Ereignis. Das Risiko einer sich im Krankenhaus entwickelnden Hyperkaliämie liegt mindestens bei ein bis zwei Prozent und kann je nach Definition bzw. Grenzbereich bis auf zehn Prozent ansteigen [Ponce et al. 1985]. Ponce und Kollegen fanden, dass neben bekannten und kalkulierbaren Risikofaktoren wie Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz ein höheres Alter sowie der Einsatz von Arzneimitteln wie z.B. β-Blockern, ACE-Hemmern, kaliumsparenden Diuretika, nicht-steroidalen Antirheumatika, Heparin und anderen die Gefahr für das Auftreten einer Hyperkaliämie erhöht wird [Ponce et al. 1985]. Die vorrangige Manifestation einer Hyperkaliämie in Zusammenhang mit Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz und der Einnahme von Arzneimitteln wird durch die Daten von Acker und Kollegen bestätigt. Eine vorhandene Niereninsuffizienz konnte bei 77% der von ihnen untersuchten Hyperkaliämien festgestellt werden, Arzneimittel in 63% und eine Hyperglykämie in 49% der Fälle [Acker et al. 1998].
In der vorliegenden Untersuchung zum Auftreten von Hyperkaliämien im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf war das Durchschnittsalter der Patienten, deren Ursache für die Hyperkaliämie ermittelt werden konnte, 64 Jahre; in 36% der Fälle konnte eine Niereninsuffizienz festgestellt werden.
Im Vordergrund der vorliegenden Untersuchung stand die Hyperkaliämie als Folge einer Arzneimittel-Interaktion. Rimmer und Mitarbeiter fanden in ihrer Untersuchung, dass eine medikamentöse Therapie in über 60% der Fälle ein beeinflussender Faktor für die Hyperkaliämie war und in 25% der von ihnen analysierten Fälle konnten

Arzneimittel zumindest zeitweise mit dem Beginn einer Hyperkaliämie in Verbindung gebracht werden. Die damit in Zusammenhang stehenden Medikamente entsprechen denen von Acker und Kollegen. Des weiteren führen auch sie für 80% der Arzneimittel-induzierten Hyperkaliämien ebenfalls Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus als zusätzliche Risikofaktoren an [Rimmer et al. 1987].

In der Analyse der Ursache für Hyperkaliämien am UKE wurden Dialyse-Patienten aus diesen Gründen daher von vornherein ausgeschlossen. Dennoch fand sich mit 36% in der Gruppe der befragten Patienten immer noch ein hoher Anteil an Niereninsuffizienten und damit für das Auftreten einer Hyperkaliämie prädisponierte Patienten.

Diese Daten lassen die Vermutung aufkommen, dass sich die Therapie von Patienten mit Niereninsuffizienz und / oder Diabetes mellitus zusätzlich mit den Kaliumhaushalt beeinflussenden Medikamenten wie ACE-Hemmern, kaliumsparenden Diuretika u.a. als schwierig gestalten könnte. Bei entsprechender Überwachung der Patienten, also regelmäßige Kalium-Serumspiegel-Kontrollen sowie ein Monitoring der Nierenfunktion, kann ein solche Therapie problemlos durchgeführt werden [Raml et al. 2001].

Die RALES-Studie zeigte für Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz durch den Einsatz von Spironolacton ein signifikant verbessertes Behandlungsergebnis. Die Anwendung von ACE-Hemmern ist bei diesen Patienten ebenfalls angezeigt [RALES 1996]. Es wurde publiziert, dass durch die RALES-Studie ein abrupter Anstieg der Rate von Verordnungen für Spironolacton sowie die Zahl der durch Hyperkaliämie unter Spironolacton verursachten Todesfälle drastisch zugenommen hat. Eine strengere Überwachung der Laborwerte und eine umsichtigere Anwendung von Spironolacton hätte das Auftreten dieser Komplikation verhindern können [Juurlink et al. 2004].

Daraus wird deutlich, wie entscheidend zum einen eine genaue Beobachtung und ein spezifisches Monitoring der Patienten während einer Therapie ist, zum anderen das Bewusstsein und die Kenntnis über die Folgen einer Therapie, deren unerwünschte Wirkungen und Interaktionen. Inwieweit die Hyperkaliämie als Ergebnis einer pharmakodynamischen Arzneimittel-Interaktion im Krankenhaus eine Rolle spielt, war ein Ziel der vorliegenden Untersuchung – insbesondere im Hinblick darauf, dass in der Arzneiverordnungs-Studie die Hyperkaliämie eine der häufigsten

Erscheinungsformen der durch Datenbank-Recherche ermittelten potentiellen Arzneimittel-Interaktionen darstellte.

Nach dieser Feststellung erscheint das Ergebnis, dass lediglich 32% der analysierten Fälle von Hyperkaliämien (davon 18% unter ACE-Hemmer und 14% unter Kalium-Gabe) widersprüchlich.

Bei der Betrachtung des insgesamt analysierten Patientenkollektivs ergab sich jedoch ein Anteil von 28% Fehlabnahmen. Diese Fehlabnahmen können als Pseudohyperkaliämien angesehen werden, da sie durch Zelluntergang im Rahmen einer falschen Blutabnahme-Technik oder aufgrund langer Transportwege oder Lagerzeiten der Proben ausgelöst werden können. Das bedeutet, dass es sich hierbei um eine Hyperkaliämie handelt, die einen falschen Laborwert in der Probe, jedoch nicht im Organismus des Patienten darstellt.

Für ihre Untersuchung der Hyperkaliämie als Komplikation der Arzneimittel-Therapie haben Rimmer und Kollegen eben diese Proben und auch ungeklärte Fälle aus ihrer Betrachtung von vornherein ausgeschlossen [Rimmer et al. 1987]. Überträgt man diese Verfahrensweise auf die vorliegende Untersuchung, so ergeben sich Anteile von 47% für arzneimittelbedingte Hyperkaliämien – 26,5% unter ACE-Hemmer, 20,5% unter Kalium-Gabe.

Betrachtet man also ausschließlich die im Organismus Patienten gemessenen und damit tatsächlich den Patienten gefährdenden Hyperkaliämien, so erhalten Arzneimittel als Ursache ein deutlich höheres Gewicht und die in der vorliegenden Untersuchung gefundenen Daten nähern sich den von Rimmer und Mitarbeitern gefundenen Daten über arzneimittelbedingte Hyperkaliämien [Rimmer et al. 1987].

Die Daten von Juurlink und Mitarbeitern, die einen abrupten Anstieg in der Rate der Spironolacton-Verordnungen und damit einhergehend eine drastische Zunahme der Todesfälle durch Hyperkaliämie unter Spironolacton darlegen [Juurlink et al. 2004], kann mit den vorliegenden Daten nicht uneingeschränkt nachvollzogen werden. Juurlink und Kollegen fanden Angaben von 3,4% Verordnungsrate Spironolacton vor vs. 14,9% Verordnungsrate Spironolacton nach Veröffentlichung der RALES-Studie. In der am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführten Analyse der Hyperkaliämien erhielten neun Prozent der befragten Patienten Spironolacton; im Verhältnis eine gemäßigte Anzahl. Die durchschnittliche Tagesdosis lag mit 91 ± 21 mg jedoch deutlich über der in der RALES-Studie verwendeten Dosis von 25 bis 50 mg. Dies findet sich in den Aussagen von Juurlink und Mitarbeitern

bestätigt. Insbesondere zumal die Spironolacton-Dosierung für die Therapie der Herzinsuffizienz in der RALES-Studie auf die steigende Inzidenz von Hyperkaliämien mit steigender Spironolacton-Dosis abgestimmt war [Wrenger et al. 2003]. Eine Aussage über Todesfälle durch Hyperkaliämie unter Spironolacton kann aus den vorliegenden Daten nicht getroffen werden.
Bis auf einen hatten alle Spironolacton-Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion (mittlerer Kreatinin-Serumspiegel 2,6 ± 0,6 mg/dl). Bei den unter ACE-Hemmern aufgetretenen Hyperkaliämien fanden sich diese stets in Kombination mit einer vorhandenen Niereninsuffizienz, einem Diabetes mellitus und / oder einem kaliumsparenden Diuretikum. Das wiederum unterstreicht den bei diversen Autoren gefundenen Hinweis, die Risikofaktoren für das Entstehen einer Hyperkaliämie – Alter, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus – insbesondere bei multimorbiden Patienten und dem Einsatz von Hyperkaliämie-fördernden Arzneimitteln – ACE-Hemmer, kaliumsparende Diuretika, Ciclosporin A, nicht-steroidale Antirheumatika, u.a. – zu beachten und nach Therapiebeginn die Patienten intensiv zu überwachen [Juurlink et al. 2004, Rimmer et al. 1987, Raml et al. 2001, Wrenger et al. 2003, Mahfoud et al. 2003].

4.5. Schlussfolgerungen und Ausblick

Die vorliegende Arbeit verdeutlicht anhand einer vergleichenden Untersuchung an zwei Hamburger Krankenhäusern die Problematik von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Arzneimittel-Interaktionen und die aus deren klinischer Manifestation resultierenden Krankenhauseinweisungen.
Wie aus der Gegenüberstellung der Verordnungen von Allgemeinem Krankenhaus und Universitätsklinikum deutlich wurde, führt eine leitliniengerechte bzw. nach intensiver Untersuchung und Diagnosestellung erforderliche Therapie zu einem Anstieg in der Zahl der Verordnungen. Dennoch sollte die Gesamtzahl verordneter Medikamente bzw. die Zahl verordneter Einzeldosen so gering wie möglich gehalten werden. Dies kann nicht nur dazu beitragen, die Gesamtkosten der Medikation eines Patienten zu begrenzen und die Compliance und damit den Erfolg der Arzneimitteltherapie zu fördern, sondern kann auch ein Beitrag zur Reduktion der

Zahl möglicher Arzneimittel-Interaktionen sein und so die Arzneimittelsicherheit verbessern.

Neben der Risiko-Erhöhung für Interaktionen durch die Zahl verschriebener Arzneimittel sprechen weitere Faktoren für eine Reduktion der Arzneimittel auf ein für die optimale Versorgung des Patienten notwendiges Maß. Über 70% der älteren Menschen nehmen täglich frei verkäufliche Medikamente ein [MacIsaac et al. 1989] und die Zahl der nicht durch den Arzt kontrollierbaren, nicht verordnungsfähigen OTC-Präparate steigt. Hinzu kommen neben Arzneimittel-Interaktionen – sogenannten drug-drug-interactions – Interaktionen zwischen Arzneimitteln und Nahrungsmitteln, Alkohol und Nikotin [Dawson und Smith 1987] sowie zwischen Arzneimittel und Krankheit. Dies verdeutlicht die Vielzahl und damit die Bedeutung möglicher Interaktionen, die Medikamente eingehen können. Ein weiterer kritischer Punkt für eine gesteigerte Gefahr möglicher Interaktionen ist die Tatsache, dass 40% aller Patienten Medikamente von zwei oder mehr Ärzten verschrieben bekommen [Caranasos et al. 1974].

Die Daten der vorliegenden Arbeit verdeutlichen, dass es sich bei aus der Literatur ersichtlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen und potentiellen Interaktionen nicht nur um vage Möglichkeiten handelt, sondern in kritischem Umfang zu klinischen Manifestationen und sogar zu daraus resultierenden Krankenhauseinweisungen kommt. Insbesondere die aus dem ambulanten Bereich resultierenden medikationsbedingten Probleme [Steven et al. 1999], die im weitesten Sinne ursächlich für Krankenhauseinweisungen sind, unterstreichen die Bedeutung von verbesserter Ausbildung von Medizinern in der Arzneimitteltherapie.

Die Daten über potentielle Arzneimittel-Interaktionen zeigen auf, dass die für eine Krankenhauseinweisung verantwortlichen Arzneimittelgruppen sich auf einige wenige beschränken [Teweleit et al. 2001, Caranasos et al. 1974]. Die vorliegenden Ergebnisse über klinische Manifestationen potentieller Interaktionen verdeutlichen, dass eben diese Arzneimittelgruppen sich auch hier wiederfinden.

Daraus ist ersichtlich, dass es sich bei der Problematik der unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Arzneimittel-Interaktionen um ein in den meisten Fällen gut vorhersehbares, überschaubares Gebiet von betroffenen Arzneimitteln handelt.

Eine Stärkung der Rolle Klinischer Pharmazeuten in der therapiebegleitenden Beratung, eine Sensibilierung der Ärzte für die in ihrem Fachgebiet zu beachtenden möglichen Interaktionen sowie eine verbesserte Kommunikation zwischen allen an

der Arzneimitteltherapie eines Patienten beteiligten Personen kann die Gefahr für unerwünschte Arzneimittelereignisse reduzieren und so den Therapieerfolg erhöhen und gleichzeitig die Therapiekosten senken.

Für einen zunehmenden Teil der Patienten ist aufgrund chronischer Erkrankungen und Multimorbidität eine Vielzahl verschiedener Helfer in einer Reihe von verschiedenen Einrichtungen erforderlich. Wachsende Spezialisierung und Arbeitsteilung aufgrund gestiegener Behandlungsmöglichkeiten wird nicht begleitet von kooperativen und koordinierenden Anstrengungen und Strukturen und führt daher zur Fragmentierung der Versorgung. Entscheidend ist also nicht nur die Qualität und Kompetenz in den einzelnen Institutionen, sondern die des Systems.

Hierzu müssen neben dem ambulant behandelnden Arzt, dem Kliniker, dem Klinischen Pharmazeuten, auch der ambulant tätige Pharmazeut, sowie weitere den Patienten ambulant betreuende Einrichtungen (Pflegedienste) mit in die Therapie einbezogen werden. Dies wird jetzt und in Zukunft immer mehr in den Systemen der integrierten Versorgung umgesetzt.

Das Ziel der Integration ist die Bereitstellung umfassender, koordinierter und kontinuierlicher Dienstleistungen, die für einen nahtlosen Versorgungsprozess entlang des gesamten Versorgungskontinuums (Prävention, primärärztliche und fachärztliche ambulante Versorgung, stationäre Versorgung, Rehabilitation) sorgen. Integration führt Fälle und Informationen über Fälle zusammen, die in unterschiedlichen Einrichtungen, Versorgungsebenen und über Zeitverläufe hinweg auftreten.

Arzneimittelverordnungsstudien, wie die hier vorliegende Arbeit, bilden ein Instrument, Defizite und Risiken in der medikamentösen Therapie aufzudecken und zu analysieren. Insbesondere bei wiederholter Durchführung und Weiterentwicklung der Fragestellungen können zeitliche Trends erkannt bzw. der Einfluss interventioneller Maßnahmen beobachtet werden.

Damit stellen sie einen wichtigen Teil in der Optimierung von Therapiekonzepten im Einzelnen und im Gesamtzusammenhang dar.

5. Zusammenfassung

Die Arzneimitteltherapie in der Inneren Medizin ist in der Regel eine langjährige Therapie, da internistische Erkrankungen häufig chronischer Natur sind. Die koronare Herzkrankheit, die Herzinsuffizienz und die Hypertonie gehören zu den häufigsten Diagnosen sowohl im ambulanten, als auch im stationären Bereich und die für sie spezifischen Medikamente können nicht selten mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Verbindung gebracht werden. Inwieweit sich aus der ambulant verordneten Arzneimitteltherapie unerwünschte Arzneimittelwirkungen, potentielle Arzneimittel-Interaktionen oder Therapiemängel ergeben, die sich klinisch manifestieren und daraus resultierend zu einer Einweisung in die Klinik führen, sollte in der vorliegenden Arzneiverordnungsstudie ermittelt werden. Dabei wurden vergleichend die Daten eines Allgemeinen Krankenhauses und die eines Universitätsklinikums gegenübergestellt.

In einem zweiten Studienteil wurden das Auftreten und die Ursache von Hyperkaliämien als Manifestation einer unerwünschten Arzneimittelwirkung an einem Universitätsklinikum analysiert.

Für die Arzneiverordnungsstudie wurden insgesamt 120 Patienten in einem Zeitraum von 22 Monaten auf sechs ausgewählten internistischen Stationen an zwei Kliniken (jeweils drei Stationen des Allgemeinen und drei des Universitätskrankenhauses) rekrutiert. Mit Hilfe eines Fragebogens wurden neben Daten zur Person, Einweisungs- und Begleiterkrankungen sowie die Medikation bei Aufnahme in die Klinik (ambulante Medikation) und die Medikation bei Entlassung (stationäre Therapieempfehlung) erfasst. Laborparameter bei Einweisung sowie Arzneimittelkonzentrationen wurden im Zentrallaboratorium des jeweiligen Klinikums mittels validierter Methoden gemessen. Die potentiellen Arzneimittel-Interaktionen zwischen den verordneten Medikamenten wurden mit Hilfe der ABDA® - und Micromedex® -Datenbanken sowie aktueller Monographien (Martindale®) quantitativ und qualitativ analysiert. Anhand der mit Hilfe des Zentrallaboratoriums bestimmten Laborparameter und Arzneimittelkonzentrationen sowie der Einweisungsdiagnose wurde die klinische Manifestation unerwünschter Arzneimittelwirkungen, Arzneimittel-Interaktionen und Therapiemängel überprüft.

Für die Analyse der in einem Zeitraum von neun Monaten an einem Universitätsklinikum aufgetretenen Hyperkaliämien konnten insgesamt 626 Patienten

mit einem Kalium-Serumspiegel ≥ 6 mmol/l erfasst werden. Für die weiteren Untersuchungen wurden zunächst alle Kinder und dialysepflichtigen Patienten selektiert. Die verbleibenden Patienten wurden aufgesucht und anhand eines Dokumentationsbogens befragt. Es resultierte ein Kollektiv von 100 Patienten, bei dem eine detaillierte Ursachenanalyse durchgeführt werden konnte.

In der Arzneiverordnungsstudie betrug die mittlere Zahl verordneter Medikamente für die Medikation bei Aufnahme 6,5 ± 0,4 (Allgemeines Krankenhaus 5,7 ± 0,4 vs. Universitätskrankenhaus 7,2 ± 0,6) und stieg zum Zeitpunkt der Entlassung auf 7,8 ± 0,3 (Allgemeines Krankenhaus 7,7 ± 0,5 vs. Universitätskrankenhaus 7,9 ± 0,4). Somit ergab sich für das Allgemeine Krankenhaus ein stärkerer Anstieg in der Zahl der Medikamente vom Zeitpunkt der Aufnahme zum Zeitpunkt der Entlassung.

Gleichzeitig mit dem Anstieg in der Zahl verordneter Medikamente von der Aufnahme zur Entlassung kam es zu einem Anstieg der mittleren Zahl potentieller Arzneimittel-Interaktionen in den Verordnungen zu den beiden betrachteten Zeitpunkten von 1,05 (bei Aufnahme) auf 1,37 Interaktionen pro Patient (bei Entlassung) (Allgemeines Krankenhaus 0,79 auf 1,42 Interaktionen / Patient, Universitätskrankenhaus 1,3 auf 1,32 Interaktionen / Patient).

Hieraus ergab sich die Vermutung, dass die Inzidenz von potentiellen Arzneimittel-Interaktionen aus der Zahl verordneter Medikamente resultiert. Eine multiple Regressionsanalyse bestätigte die Zahl verordneter Medikamente als wichtigste Einflussgröße auf die Inzidenz potentieller Arzneimittel-Interaktionen ($R = 0,68$; $p < 0,0001$). Gleiches konnte bei der Betrachtung der klinisch manifesten Arzneimittel-Interaktionen festgestellt werden ($R = 0,35$; $p < 0,0001$). Die multiple Regressionsanalyse ergab weiterhin eine signifikante Korrelation zwischen der Zahl klinisch manifester und der Zahl potentieller Arzneimittel-Interaktionen. Das Alter der Patienten korrelierte in der multivariaten Regressionsanalyse weder mit der Inzidenz potentieller noch mit der klinisch manifester Arzneimittel-Interaktionen.

Am Auftreten potentieller Arzneimittel-Interaktionen waren an führender Position die Medikamentengruppen der Diuretika mit 19,5% und die der ACE-Hemmer mit 14,5%. Diese Medikamentengruppen finden sich in gleichem Maße in den Fällen der klinischen Manifestation der Interaktionen. Zu 70% finden sich bei den klinisch manifesten Arzneimittel-Interaktionen die gleichen Medikamentengruppen wie die bei den potentiellen Arzneimittel-Interaktionen ermittelten.

Damit stellt die Hyperkaliämie einerseits die häufigste Erscheinungsform der potentiellen und klinisch manifesten Arzneimittel-Interaktionen dar, andererseits ergaben die Daten der Hyperkaliämie-Studie für das Kollektiv der 100 befragten Patienten primär Fehlabnahmen und Niereninsuffizienz und erst an dritter Stelle Arzneimittel-Interaktionen als Ursache für das Auftreten von Hyperkaliämien.

Werden allerdings Pseudohyperkaliämien aus der Betrachtung herausgenommen, so ergibt sich für 47% der Hyperkaliämien eine arzneimittelbedingte Ursache.

Bezogen auf das Gesamtpatientenkollektiv der Arzneiverordnungsstudie konnten 42% der Krankenhauseinweisungen als medikationsbedingt eingestuft werden. Das und die Tatsache, dass es in 20% der Fälle potentieller Arzneimittel-Interaktionen zu einer klinischen Manifestation kam und zehn Prozent der Grund für die Krankenhauseinweisung waren, führt die Bedeutung der Beachtung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und deren klinische Manifestation vor Augen.

Sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich bedarf es einer stärkeren Berücksichtigung und Überwachung der in der Arzneimitteltherapie möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Dies stellt Nutzen und Risiken einer medikamentösen Therapie für den Patienten zueinander in ein besseres Verhältnis und führt gleichzeitig durch Vermeidung klinischer Manifestationen und damit häufig in Zusammenhang stehende Krankenhauseinweisungen zu einer Kostenreduktion.

Arzneimittelverordnungsstudien können dazu beitragen, Defizite in der Arzneimitteltherapie aufzudecken bzw. den Einfluss klinisch-pharmazeutischer Interventionen zur Behebung der erkannten Probleme zu beobachten.

5. Summary

Medical patients often need life-long therapy because many of them suffer from chronical diseases. Coronary heart disease, coronary heart failure and hypertension belong to the most frequent diagnoses both in ambulatory and in in-hospital care and the drugs used for the therapy of these clinical pictures are not rarely responsible for the occurrence of adverse drug reactions. To what extent adverse drug reactions, potential drug interactions or therapeutic failures result from ambulatory drug treatment, reveal to become manifest and therefore are the cause for hospital-admission is to be revealed by this study about medical prescriptions. Data from a general and a university hospital are compared.

In a second part of the study the incidence and the reasons for hyperkalemia as a manifestation of an adverse drug reaction at a university hospital is analyzed.

For this study about medical prescriptions 120 patients were recruited within a period of 22 months in six selected internal units of two hospitals (three wards from the general and three wards from the university hospital). By means of a questionnaire besides personal data and diagnosis of admission the medication before hospital admission and at discharge were recorded. Laboratory tests on admission and plasma drug levels were measured in the hospitals` laboratories using certified methods. Potential drug interactions between prescribed drugs were analyzed in a quantitative and qualitative manner using pharmaceutical drug data bases (ABDA®, Micromedex®, Martindale®). On the basis of the laboratory tests and plasma drug levels measured by the hospitals laboratories as well as the diagnosis of admission the clinical manifestation of adverse drug reactions, drug interactions and therapeutic failures were screened.

For the analysis of hyperkalemia at a university hospital within a period of nine months 626 patients with potassium concentrations ≥ 6 mmol/l were recruited. For further investigations all children and patients on haemodialysis treatment were excluded. The remaining patients were visited and interviewed on the basis of a documentation sheet. This resulted in a group of 100 patients in whom a detailed analysis of the reasons for hyperkalemia was performed.

The mean number of prescribed drugs in the study about medical prescription was 6.5 ± 0,4 drugs per patient at admission (general hospital 5.7 ± 0.4 vs. University hospital 7.2 ± 0.6) and raised at discharge to 7.8 ± 0.3 (general hospital 7.7 ± 0.5 vs.

university hospital 7.9 ± 0.4). For the general hospital a greater increase in the number of prescribed drugs from admission to discharge is recognized than for the university hospital.

Simultaneously with the increase of the number of prescribed drugs from admission to discharge an increase of the mean number of potential drug interactions on admission as well as at discharge from 1.05 (on admission) to 1.37 interactions per patient (at discharge) (general hospital 0.79 to 1.42 interactions / patient, university hospital 1,3 to 1,32 interactions / patient).

This suggests that the incidence of potential drug interactions results from the number of drugs prescribed. Multiple regression analysis identified the number of drugs prescribed to be the most important variable affecting the incidence of potential drug interactions ($R = 0.68$; $p < 0.0001$). The same could be shown for the clinical manifestation of drug interactions ($R = 0.35$; $p < 0.0001$). The multiple regression analysis further showed a significant correlation between the number of clinical manifested und the number of potential drug interactions. The patients` age correlated in a multivariate regression analysis neither with the incidence of potential nor with the incidence of clinical manifested drug interactions.

On first place of drugs responsible for potential drug interactions diuretics (19.5%) and angiotensin-converting enzyme inhibitors (14.5%) can be found.

These medication groups are found to the same extent in the cases of clinical manifestation. For 70% the same medication groups are found within the clinical manifested drug interactions as in the medication groups seen in the potential drug interactions.

Therefore on the one hand hyperkalemia is the most common outcome of potential and clinical manifested drug interactions, on the other hand the data from the hyperkalemia-study shows on top of the reasons for hyperkalemia first pseudohyperkalemia, second renal dysfunction and almost on third position drug interactions among the group of 100 patients asked.

However, pseudohyperkalemia is excluded from this consideration, 47% of all hyperkalemias are drug related.

Related to the whole group of patients from the study about medical prescriptions 42% of the hospital admissions could be graded as drug related. This and the fact that in 20% of the cases of potential drug interactions a clinical manifestation could

be recognized and ten percent were the reason for hospital admission makes the importance of adverse drug reactions and there clinical manifestation very clear.
In the ambulatory as well as in in-hospital care a greater consideration of the possible adverse drug events in drug therapy is needed in order to increase the patients` benefit and reduce the risks of a drug therapy. Through avoiding clinical manifestation of adverse drug reactions hospital admissions and costs can be reduced . Drug prescription surveys can help to identify deficits in drug therapy and follow the effects of interventions by Clinical Pharmacists on the quality of drug therapy.

6. Literaturverzeichnis

Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, Greenberg A. Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 917 – 924

Arzneimittelkommission der dt. Ärzteschaft. Hyperkaliämie unter ACE-Hemmer plus Cotrimoxazol. *UAW-Datenbank der AKDAE Archiv* 1998

Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999; 353: 717 – 719

Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, Small SD, Sweitzer BJ, Leape LL. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *J. Am. Med. Assoc.* 1997; 277: 307 – 311

Beijer HJM, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm. World Sci.* 2002; 24: 46 – 54

Benet LZ, Hoener B. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002; 71: 115 – 121

Bergendal L, Friberg A, Schaffrath AM. Potential drug-drug interactions in 5,125 mostly elderly out-patients in Gothenburg, Sweden. *Pharm. World Sci.* 1995; 17: 152 – 157

Bergman U, Wiholm BE. Drug-related problems causing admissions to a medical clinic. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1981 ; 20: 193 – 200

Björkman IK, Fastborn J, Schmidt IK. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann. Pharmacother.* 2002; 36: 1675 – 1685

Borcherding SM, Baciewicz AM, Self TH. Update on rifampicin drug interactions II. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 711 – 716

Borda IT, Slone D, Jick H. Assessment of adverse reactions within a drug surveillance program. *J. Am. Med. Assoc*. 1968; 205: 645 – 647

Borst P, Evers R, Kool M, Wijnholds J. The multidrug resistence protein family. *Biochim. Biophys. Acta* 1999; 1461: 347 – 357

Bradly CP, Fraser A. Repeat prescribing. *Brit. J. Gen. Pract.* 1997; 47: 255 – 256

Brosen K. The pharmacogenetics of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin. Invest. Med.* 1993 ; 71: 1002 – 1009

Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Brors O, Hilberg T. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J. Intern. Med.* 2001; 250: 327 – 341

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie. Rote Liste. Aulendorf: Edition Cantor Verlag. 2002

Cadieux RJ. Drug interactions in the elderly: How multiple drug use increases risk exponantially. *Postgrad. Med.* 1989; 86: 179 -186

Caranasos GJ, Stewart RB, Cluff LE. Drug-induced illness leading to hospitalization. *J. Am. Med. Assoc.* 1974; 228: 713 –717

Cascorbi I. Stand der Pharmakogenomik und deren zukünftige Rolle für die Arzneimitteltherapie. *Internist* 2002; 43: 506 – 510

Classen DC, Pestotnik SL, Evans PS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs and attributable mortality. *J. Am. Med. Assoc.* 1997; 277: 301 – 306

Clausen T. Adrenergic control of Na/K-homeostase. *Acta. Med. Scand. Suppl*. 1983; 672: 111 – 115

Colt HG, Shapiro AP. Drug-induced illness as a cause for admission to a community hospital. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1989; 37: 323 – 326

Cordon-Cardo C, O´Brien JP, Casals D et al. Multidrug-resistence gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989; 86: 695 – 698

Davidson KW, Kahn A, Price RD. Reduction of adverse drug reactions by computerized drug interaction screening. *J. Fam. Practice* 1987; 25: 371 – 375

Dawson AH, Smith AJ. Common prescribing errors. *Aust. Fam. Physician* 1987; 16: 915 – 916

Deppe CE, Heering PJ, Tinel H, Kinne-Saffran E, Grabensee B, Kinne RK. Effect of ciclosporin A on Na^+/K^+-ATPase in MDCK cells and two subtypes, C7 and C11. *Exp. Nephrol.* 1997; 5: 471 – 480

Doucet J, Chassagne P, Trivalle C, Landrin I, Pauty MD, Kadri N, Menard JF, Bercoff E. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: A prospective study of 1000 patients. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1996; 44: 944 – 948

Dreifus LS, Pick A. A clinical correlative study of the electrocardiogram in electrolyte imbalance. *Circulation* 1956; 14: 815 – 825

Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, Brors O, Hilberg T, Svaar H, Sandvik L. Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 2317 – 2323

Effektiveness of spironolacton added to an angiotensin-converting-enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am. J. Cardiol.* 1996; 78: 902 – 907

Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch. Intern. Med*. 1990; 150: 1881 – 1884

Evers R, Zaman GJ, van Deemter L et al. Basolateral localization and export activity of the human multidrug resistance-associated protein in polarized pig kidney cells. *J. Clin. Invest.* 1996 ; 97 : 1211 – 1218

Filser D. Symptomatische Hyperkaliämie : Was notfallmäßig zu tun ist. *Dtsch. Arztebl.* 2003; 24: A-1657/B-1374/C-1290

Franceschi A, Tuccori M, Bocci G, Vannozzi F, Di Paolo A, Barbara C, Lastella M, Blandizzi C, Del Tacca M. Drug therapeutic failures in emergency department patients: a university hospital experience. *Pharmacol. Res.* 2004; 49: 85 – 91

Franz T, Gross P. Klinische Aspekte der Hyperkaliämie*. Akt. Ernähr. Med.* 2002; 27: 43 – 46

Frölich JC, Kirch W. Praktische Arzneitherapie, 2. Aufl. Berlin-Heidelberg-NewYork; *Springer* 2000

Fromm MF, Busse D, Kroemer HK, Eichelbaum M. Differential induction of prehepatic and hepatic metabolism of verapamil by rifampicin. *Hepatology* 1996; 24: 796 – 801

Fromm MF, Kim RB, Stein CM, Wilkinson GR, Roden DM. Inhibition of P-glycoprotein-mediated drug transport: A unifying mechanism to explain the interaction between digoxin and quinidine. *Circulation* 1999; 99: 552 – 557

Fromm MF. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. *Trends Pharmacol. Sci.* 2004 ; 25: 423 – 429

Gaedigk A, Bradford LD, Marcucci KA, Leeder JS. Unique CYP2D6 activity distribution and genotype-phenotype discordance in black Americans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002; 72: 76 – 89

Gault H, Longerich L, Dawe M, Fine A. Digoxin-rifampicin interaction. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1984; 35: 750 – 754

Germann UA. P-Glycoprotein: a mediator of multidrug resistance in tumor cells. *Eur. J. Cancer* 1996; 32: 927 – 944

Goldstein LJ, Pastan I, Gottesmann MM. Multidrug resistance in human cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hemat.* 1992; 12: 243 – 253

Goldstein JA, de Morais SMF. Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily. *Pharmacogenetics* 1994; 4: 285 – 299

Gottesmann MM, Pastan I, Ambudkar SV. P-Glycoprotein and multidrug resistance. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 1996; 6: 610 – 617

Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P et al. The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampicin. *J. Clin. Invest.* 1999; 104: 147 – 153

Gross P, Pistrosch F. Wie Sie klinisch relevante Hyperkaliämien erkennen und behandeln. *Cardiovasc.* 2003; 3: 32 – 36

Gysling E. Pharmatherapie im Spital nicht optimal. *Pharma-Kritik* 2000; 22: 61 – 64

Haefeli WE, Seibert-Grafe M, Gleiter CH. Arzneimittel-Kombinationstherapie. *Kommissionsverlag Itschert*, Gardez, Sankt Augustin 2002

Hallas J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Brosen K, Haghfelt T, Harvald B, Beck-Nielsen J, Worm J, Jensen KB, Davidson O, Frandsen NE, Hagen C, Andersen M, Frolund F, Kromann-Andersen H, Schou J. Drug related admissions to medical wards: A population based survey. *Brit. J. Clin. Pharmaco.* 1992 ; 33: 61 – 68

Herrlinger C, Klotz U. Drug mechanism and drug interactions in the elderly. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2001; 15: 897 – 918

Hitzl M, Drescher S, Schaffeler E et al. The C3435T mutation in the human MDR1 gene is associated with altered efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56+ natural killer cells. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 293 – 298

Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistence gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 3473 – 3478

Howard RL, Avery AJ, Howard PD, Partridge M. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: observational study. *Qual. Saf. Health Care* 2003; 12: 280 – 285

IMS HEALTH. Erstattungsausschluss rezeptfreier Arzneimittel ab 2004 bedeutet für manche Facharztgruppen Wegfall der Hälfte ihrer Verordnungen. IMS VIP 2003

Irey NS. Diagnostic problems and methods in drug-induced diseases. Part I (1966), Part II (1967) and Part III (1968). American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC

Jansen PA. Clinically relevant drug interactions in the elderly. *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* 2003; 147: 595 – 599

Jaruratanasirikul S, Sriwiriyajan S. Effect of omeprazole on the disposition of intraconazole. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1998 ; 54: 159 – 161

Jick H. Drugs – remarkably nontoxic. *N. Engl. J. Med.* 1974; 291:824 – 828

Johne A, Brockmoller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John´s wort (Hypericum perforatum). *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 66: 338 – 345

Johnsen MD, Newkirk G, White JR jr. Clinically significant drug interactions. *Postgrad. Med.* 1999; 105: 193 – 222

Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim. Biophys. Acta.* 1976; 455: 152 – 162

Juurlink DA, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *J. Am. Med. Assoc.* 2003; 289: 1652 – 1658

Juurlink DA, Mamdani M, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 543 –551

Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1998; 63: 397 – 402

Kellaway GSM, McCrae E. Intensive monitoring for adverse drug effects in patients discharged from acute medical wards. *New Zeal. Med. J.* 1973; 78: 525 – 528

Kim RB, Wandel C, Leake B, Cvetkovic M, Fromm MF, Dempsey PJ, Roden MM, Belas F, Chaudhary AK, Roden DM, Wood AJ, Wilkinson GR. Interrelationship between substrates and inhibitors of human CYP3A4 and P-glycoprotein. *Pharm. Res.* 1999; 16: 408 – 414

Kinney EL. Expert system detection of drug interactions: Results in consecutive inpatients. *Comput. Biomed. Res.* 1986; 19: 462 – 467

Klotz U, Beil W, Gleiter C, Drewelow B, Garbe E, Gillessen A, Mutschler E. Arzneimittelinteraktionen. *Internist* 2003; 44: 1444 – 1449

Koecheler Schneider J, Mion LC, Frengley JD. Adverse drug reactions in an elderly outpatient population. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1992; 49: 90 – 96

Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Böger RH. Drug-drug interactions in medical patients: Effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2000 ; 38 : 504 – 513

Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Begaud B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000 ; 56 : 181 – 186

Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PH. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients : a meta-analysis of prospective studies. *J. Am. Med. Assoc.* 1998; 279: 1200 – 1205

Levy M, Kewitz H, Altwein W, Hillebrand J, Eliakim M. Hospital admissions due to adverse drug reactions: A comparative study from Jerusalem and Berlin. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1980 ; 17 : 25 – 31

Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1456 – 1462

Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin. Pharmacokinet.* 1998; 35: 361 – 390

Lipp HP. Klinische Bedeutung der Cytochrom-P450-Isoenzyme bei Arzneimittel-Interaktionen. *Krankenhauspharmazie* 1999; 20: 465 – 466

Lum BL, Gosland MP. MDR expression in normal tissues. Pharmacologic implications for the clinical use of P-glycoprotein inhibitors. Hematol. *Oncol. Clin. North Am.* 1995; 9: 319 – 336

Maas R, Böger RH. Antihypertensive therapy: special focus on drug interactions. *Expert Opin. Drug. Saf.* 2003; 2: 549 – 579

MacIsaac AM, Rivers R, Adamson CB. Multiple medications. *Nursing* 1989; 60 – 64

Mahfoud B, Heinemann A, Matschke J, Gehl A, Schulz F, Püschel K. Forensische Bewertung klinischer Todesfälle unter dem Verdacht iatrogener Hyperkaliämie. *Rechtsmedizin* 2003; 13: 18 – 22

Mannesse CK, Derkx FH, de Ridder MA, van der Cammen TJ, Man in´t Veld AJ. Adverse drug reactions in elderly patients as contributing factor for hospital admission: cross sectional study. *Brit. Med. J.* 1997; 315: 1057 – 1058

Martin-Facklam M, Drewe J, Haefeli WE. Arzneimittel-Interaktionen am Cytochrom-P450-System. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2000; 125: 63 – 67

Martys CR. Adverse reactions to drugs in general practice. *Br. Med. J.* 1979; 2: 1194 – 1197

May FE, Stewart RB, Cluff LE. Drug interactions and multiple drug administration. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1977; 22: 322 – 328

Miller RR. Drug surveillance utilizing epidemiologic methods: A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Programm. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1973; 30: 584 – 592

Miller RR. Hospital admissions due to adverse drug reactions: A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Programm. *Arch. Intern. Med.* 1974; 134: 219 – 223

Mimura M, Makino H, Knatsuka A, Yoshida S. Reduction of erythrocyte (Na^+-K^+)ATPase activities in non-insulin-dependent diabetic patients with hyperkalemia. *Metabolism* 1992; 41: 426 – 430

Mitchell GW, Stanaszek WF, Nichols NB. Documenting drug-drug interactions in ambulatory patients. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1979; 36: 653 – 657

Mjörndal T, Boman MD, Hagg S, Backstrom M, Wiholm BE, Wahlin A, Dahlqvist R. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmadoepidem. Dr. S.* 2002; 11: 65 – 72

Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, Lloyd BK, Troy J, Cantilena LR Jr. Torsades de pointes occuring in association with terfenadin use. *J. Am. Med. Assoc.* 1990; 264: 2788 – 2790

Monane M, Monane S, Semla T. Optimal medication use in elders: Key to successful ageing. *Western J. Med.* 1997; 167: 233 – 237

Moore ML, Bailey RR. Hyperkalemia in patients in hospital. *New Zeal. Med. J.* 1989; 102: 557 – 558

Muehlberger N, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring – cost and benefit considerations part I: Frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. *Pharmacoepidem. Dr. S.* 1997; 6: 71 – 77

Nebert DW, Gonzalez FJ. P450 genes: structure, evolution and regulation. *Annu. Rev. Biochem.* 1987; 56: 945 – 993

Nolan L, O`Malley K. Prescribing for the elderly: Part I: Sensitivity of the elderly to adverse drug reactions. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1988; 36: 142 – 149

Obst G. Modulation der MDR-1-vermittelten Chemotherapie-Resistenz bei akuter myeloischer Leukämie. *Arzneimitteltherapie* 2000; 18: 12 – 16

Oster JR, Singer I, Fishman LM. Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia. *Am. J. Med.* 1995; 98: 575 – 586

Paice B, Gray JMB, McBride D, Donnelly T, Lawson DH. Hyperkalemia in patients in hospital. *Brit. Med. J.* 1983; 285: 1189 – 1192

Paneitz A, Meissner K, Kroemer HK. Arzneimittelinteraktionen: Neue Mechanismen und klinische Relevanz. *Internist* 2000; 41: 338 – 343

Perazella MA. Hyperkalemia in the elderly. A group at high risk. *Conn. Med.* 1996; 60: 195 – 198

Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *Brit. Med. J* 2004; 329: 15 – 19

Pisarik P. Blood pressure-lowering effect of adding grapefruit juice to nifedipine and terazosin in a patient with severe renovascular hypertension. *Arch. Fam. Med.* 1996; 5: 413 – 416

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 709 – 717

Ponce SP, Jennings AE, Madias NE, Harrington JT. Drug-induced hyperkalemia. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64: 357 – 370

Popplewell PY, Henschke PJ. Acute admissions to a geriatric assessment unit. *Med. J. Australia* 1982; 1: 343 – 344

Raml A, Schmekal B, Grafinger P, Biesenbach G. Hyperkaliämierisiko unter Langzeittherapie mit ACE-Hemmern bei insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern in Abhängigkeit von der GFR. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2001; 126: 1327 – 1330

Rimmer JM, Horn JF, Gennari FJ. Hyperkalemia as a complication of drug therapy. *Arch. Intern. Med.* 1987; 147: 867 – 869

Routledge PA, O´Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004 ; 57 : 121 – 126

Runciman WB, Roughead EE, Semple SJ, Adams RJ. Adverse drug events and medication errors in Australia. *Int. J. Qual. Health Care* 2003; 15: i49 – i59

Ruzicka M, Leenen FH. Monotherapy versus combination therapy as first line treatment of uncomplicated arterial hypertension. *Drugs* 2001; 61: 943 – 954

Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I. Cytochrom P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am. J. Hum. Genet.* 1997; 60: 284 – 295

Salzman C. Medication compliance in the elderly. *J. Clin. Psychiat.* 1995; 56: 18 – 22

Schinkel AH. The physiological function of drug-transporting P-glycoproteins. *Semin. Cancer Biol.* 1997; 8: 161 – 170

Schneeweiss S, Hasford J, Göttler M, Hoffmann A, Riethling AK, Avorn J. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2002 ; 58 : 285 – 291

Schnurrer JU, Frölich JC. Zur Häufigkeit und Vermeidbarkeit von tödlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen. *Internist* 2003; 44: 889 – 895

Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungsreport 2000. Berlin-Heidelberg-New-York; *Springer* 2001

Schwartz A, Seoka S, Stewart J. Drug-drug interactions in the non-institutionalized elderly. *J. Clin. Res. Drug Dev.* 1988; 2: 194

Shemer J, Modan M, Ezra D, Cabili S. Incidence of hyperkalemia in hospitalized patients. *Israel J. Med. Sci.* 1983; 19: 659 – 661

Sica DA. Hypertension, renal disease and drug considerations. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 2004; 6 (10 Suppl 2): 24 – 30

Smith TW. Digitalis. Mechanism of action and clinical use. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 358 – 365

Smith DA, Abel SM, Hyland R, Jones BC. Human cytochrome P450s: selectivity and measurement in vivo. *Xenobiotica* 1998; 28: 1095 – 1128

Statistisches Bundesamt. Weltherztag, 26.09.2004: Erkrankungen des Kreislaufsystems sind Haupttodesursache. Statistisches Bundesamt, Pressestelle.

Steven ID, Malpass A, Moller J, Runciman WB, Helps SC. Towards safer drug use in general practice. *J. Qual. Clin. Practice* 1999; 19: 47 – 50

Tan S, Hall IP, Dewar J, Dow E, Lipworth B. Association between beta 2-adrenoceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitisation in moderately severe stable asthmatics. *Lancet* 1997; 350: 66 – 67

Teweleit S, Kuschel U, Hippius M, Goettler M, Bornschein B. Manifestation und Präventionsmöglichkeiten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) in der Pharmakotherapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Med. Klin.* 2001; 96: 442 – 450

Vallabhaneni VR. Choroid plexus epithelial expression of MDR1 P-glykoprotein and multdrug resistence-associated protein contribute to the blood-cerebrospinal-fluid drug-permeability barrier. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 96: 3900 – 3905

Wang SL, Lai MD, Huang JD. G169R mutation diminishes the metabolic activity of CYP2D6 in Chinese. *Drug Metab. Dispos.* 1999; 27: 385 – 388

Wangsteen H, Molden E, Christensen H, Malterud KE. Identification of epoxybergamottin as a CYP3A4 inhibitor in grapefruit peel. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 58: 663 – 668

Wen SF. Nephrotoxocities of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Formos. Med. Assoc.* 1997; 96: 157 – 171

Williamson J, Chopin JM. Adverse reactions to prescribed drugs in the elderly: A multicentre investigation. *Age Aging* 1980; 9: 73 – 80

Winterstein AG, Sauer BC, Hepler CD, Poole C. Preventable drug-related hospital admissions. *Ann. Pharmacother.* 2002; 36: 1238 – 1248

World Health Organization Collaborating Centre for international drug monitoring, the Uppsala Monitoring Center. *WHO Technical Report No 498* (1972);www.who-umc.org/umc.html

Wrenger E, Müller R, Moesenthin M, Welte T, Frölich JC, Neumann KH. Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases. *Brit. Med. J.* 2003; 327: 147 – 149

Wuttke H, Rau T, Heide R, Bergmann K, Bohm M, Weil J, Werner D, Eschenhagen T. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002; 72: 429 – 437

Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk-Patients*. N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145 – 153

7. Anhang

7.1. Fragebogen, Aufklärungsbogen, Einwilligungserklärung Arzneiverordnungs-Studie 106
7.1.1. Fragebogen Arzneiverordnungs-Studie 106
7.1.2. Aufklärungsbogen Arzneiverordnungs-Studie 109
7.1.3. Einwilligungserklärung Arzneiverordnungs-Studie 111

7.2. Fragebogen, Aufklärungsbogen, Einwilligungserklärung Hyperkaliämie-Studie 112
7.2.1. Fragebogen Hyperkaliämie-Studie 112
7.2.2. Aufklärungsbogen Hyperkaliämie-Studie 113
7.2.3. Einwilligungserklärung Hyperkaliämie-Studie 115

7.3. Tabellen 116
7.3.1. Übersichtstabelle potentielle Arzneimittel-Interaktionen 116
7.3.2. Häufigkeitsverteilung klinisch manifester Interaktionen (Medikation bei Aufnahme) getrennt nach Kliniken 119
7.3.2.1. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 119
7.3.2.2. Klinikum Nord 120
7.3.3. Klinisch manifestierte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen) getrennt nach Kliniken 121
7.3.3.1. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 121
7.3.3.2. Klinikum Nord 121
7.3.4. Auswahl wichtiger Cytochrom P450 – Substrate, Inhibitoren und Induktoren 122
7.3.4.1. Cytochrom P450 Substrate 122
7.3.4.2. Cytochrom P450 Inhibitoren 123
7.3.4.3. Cytochrom P450 Induktoren 123
7.3.5. Verordnungsfrequenzen bezogen auf die einzelnen Arzneistoffe 124

7.4. Liste der verwendeten Abkürzungen 128
7.5. Lebenslauf 130
7.6. Erklärung 131
7.7. Verzeichnis der wissenschaftlichen Arbeiten 132
7.8. Danksagung 133

7.1. Fragebogen, Aufklärungsbogen, Einwilligungserklärung

7.1.1. Fragebogen Arzneiverordnungs-Studie

Patientenbogen

Patienten-Nr.: ☐☐ - ☐☐☐☐ - ☐☐☐ Datum: T T M M J J ☐☐☐☐☐☐

Name: _____ Patienten-Nr: _____ (klinik-intern)

Vorname: _____

Geburtsdatum: T T M M J J ☐☐☐☐☐☐ Alter: _____

Größe: ☐☐☐ cm Gewicht: ☐☐☐ kg BMI ☐☐

Geschlecht: männl. ☐ weibl. ☐

Station: _____ behandelnder Arzt: _____

Hausarzt: _____ Tel. Nr.: _____

Aufnahmedatum: T T M M J J ☐☐☐☐☐☐ Entlassungsdatum: T T M M J J ☐☐☐☐☐☐

Liegedauer: _____ Tage

Grund des Krankenhausaufenthaltes:

Leit-Diagnose: CHF ☐ KHK ☐ Hypertonie ☐ Sonstige ☐

Aufnahmediagnose: _____

Kriterien zur Diagnosesicherung: (weitere Diagnosen siehe unter“Bemerkungen“)

KHK:

☐ Myokardinfarkt i. d. Vorgeschichte Jahr(e): _____
☐ alter Infarkt im EKG Lokalisation: _____
☐ Angina pectoris stabile AP : ☐ instabile AP : ☐
☐ ACVB i.d. Vorgeschichte Jahr: _____
☐ PTCA ± Stent i.d. Vorgeschichte Stent ja ☐ nein ☐
☐ stumme Ischämie ☐ positives Koronarangiogramm

CHF

NYHA-Stadium I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ unklar ☐

☐ Belastungsdyspnoe
☐ Knöchelödeme
☐ nächtl. Wasserlassen _____ -mal Prostatavergrößerung ☐
Blaseninkontinenz ☐

☐ Röntgen-Thorax: ☐ Lungenstauung
☐ Pleuraerguss

☐ Echokardiographie Ejection fraction: _____ %
Cardiac Index : _____
Linksherzhypertrophie: ja ☐ nein ☐
Sonstiges : _____

Hypertonie

☐ 24 h – Blutdruckmessung ☐☐☐ / ☐☐☐ mmHg mittel
Tag/Nacht-Rhythmus aufgehoben ☐ erhalten ☐ nicht bekannt ☐
☐ einmal.Blutdruckmessung ☐☐☐ / ☐☐☐ mmHg (bei Aufnahme)
☐ einmal.Blutdruckmessung ☐☐☐ / ☐☐☐ mmHg (bei Entlassung)
Puls: _____ Schläge/Min.

7.1.1. (Forts.) Fragebogen Arzneiverordnungs-Studie (Seite 2)

Begleiterkrankungen:

	nein	ja	unklar
Hypercholesterinämie	☐	☐	☐
Diabetes mellitus	☐	☐ Typ I ☐ Typ II ☐	☐
Asthma bronchiale	☐	☐	☐
Niereninsuffizienz	☐	☐	☐
Leberzirrhose	☐	☐	☐
CHF	☐	☐	☐
KHK	☐	☐	☐
Hypertonie	☐	☐	☐

Transplantation: nein ☐ ja ☐ / nein ☐ ja ☐

Sonstige: _____

_____

_____

weitere Parameter:

	nein	ja		unklar
Raucher	☐	☐	seit: _____ Zigaretten/Tag: _____	☐
Alkoholabusus	☐	☐	bis: _____	☐
Adipositas	☐	☐		
Arzneimittelabusus	☐	☐	welche? _____	☐

_____

_____

Laborparameter :

Na	_____	mmol/l	(_____	mg/dl)
K	_____	mmol/l	(_____	mg/dl)
Harnstoff	_____	mmol/l	(_____	mg/dl)
Creatinin	_____	µmol/l	(_____	mg/dl)
Harnsäure	_____	µmol/l	(_____	mg/dl)
Creatininclearance	_____	ml/min	gemessen ☐ ausgerechnet ☐	
GOT	_____	U/l		
GPT	_____	U/l		
CHE	_____	U/l		
γ-GT	_____	U/l		
Gesamt-Cholesterin	_____	mmol/l	(_____	mg/dl)
LDL-Cholesterin	_____	mmol/l	(_____	mg/dl)
HDL-Cholesterin	_____	mmol/l	(_____	mg/dl)
Triglyceride	_____	mmol/l	(_____	mg/dl)
LDH	_____			
Albuminurie	_____	g/Tag	(_____	g/l)
Proteinurie	_____			
Isoenzyme	CK _____	U/l	CK-MB _____	%
Digitalisspiegel	_____	mg/l		
CRP	_____	mg/l		
TSH	_____	µU/ml		
Blutzucker	_____	mmol/l	(_____	mg/dl)
HB	_____	g/dl		
Leukocyten	_____	/µl	Thrombocyten _____	G/l

7.1.1. (Forts.) Fragebogen Arzneiverordnungs-Studie (Seite 3)

Quick-Wert _____ % INR _____
PTT _____ sec

Sonstige: _____ _____
_____ _____
_____ _____
_____ _____
_____ _____

Medikation (bei Einweisung)**:**

Handelsname	INN	Dosierung+Zeitangabe	Bemerkung

Medikation (bei Entlassung)**:**

Handelsname	INN	Dosierung + Zeitangabe	Bemerkung

Bemerkungen (z.B. klinischer Zustand/Anamnese des Patienten)**:**

7.1.2. Aufklärungsbogen Arzneiverordnungs-Studie

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Abteilung für Pharmakologie
- Klinische Pharmakologie -
Prof. Dr. Rainer H. Böger

Martinistrasse 52
20246 Hamburg
Telefon: (040) 42803-9759
Telefax: (040) 42803-9757
boeger@uke.uni-hamburg.de
www.uke.uni-hamburg.de

Klinische Manifestation unerwünschter Arzneimittelwirkungen –

Pharmakoepidemiologische Untersuchungen anhand einer Kohortenstudie

Studie Nr. UKE-KP 2002/007

PATIENTENAUFKLÄRUNG

Sehr geehrte Frau,
sehr geehrter Herr,

unerwünschte Arzneimittelwirkungen haben einen großen Stellenwert bei der Behandlung von Patienten. Sie können die Gesundheit der Patienten gefährden und so zu Krankenhausaufenthalten oder verlängerten Krankenhausaufenthalten führen. Wechselwirkungen zwischen mehreren Medikamenten, die ein Patient zugleich einnehmen muß, sind eine wichtiger Grund für das Auftreten solcher unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Das Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Universität Hamburg am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf plant die Durchführung einer wissenschaftlichen Untersuchung, durch die geklärt werden soll, inwieweit die parallele Einnahme verschiedener Medikamente zum Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen führt und dies als Ursache der Krankenhauseinweisung zu ermitteln ist.

Für die Durchführung dieser wissenschaftlichen Untersuchung benötigen wir persönliche Angaben von Ihnen, wie z.B. Ihr Geburtsdatum, Angaben zu Ihrer Erkrankung und zu Ihren Medikamenten.

7.1.2. (Forts.) Aufklärungsbogen Arzneiverordnungs-Studie (Seite 2)

Dazu ist es notwendig, mit Hilfe eines Fragebogens Daten Ihres Krankheitsverlaufes, Laborwerte und verordnete Medikamente zu erfassen. Wir bitten Sie um Ihre Unterstützung bei der Beantwortung dieser Fragen.
Aus den Angaben, die wir so erhalten haben, können wir feststellen, ob die Erkrankung, die zu Ihrer Krankenhauseinweisung geführt hat, auf eine unerwünschte Wirkung eines Arzneimittels zurückzuführen ist, das Sie vor der Krankenhauseinweisung eingenommen haben.

Die Studie wird vergleichend an zwei Hamburger Krankenhäusern, dem Universitätskrankenhaus Eppendorf und dem Klinikum Nord, durchgeführt.

Die von Ihnen erhobenen Daten werden ausschließlich zum Zweck der Durchführung der Studie gespeichert und ausgewertet. Alle persönlichen Angaben, die Sie uns gegenüber machen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden nur in codierter Form wiedergegeben. Die Regelungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten.

Falls Sie Fragen zum Ablauf der Studie und dem Verbleib Ihrer Daten haben, steht Ihnen Frau P. Raab unter der o.g. Telefon-Nummer gern zur Auskunft bereit.

7.1.3. Einwilligungserklärung Arzneiverordnungs-Studie

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Abteilung für Pharmakologie
- Klinische Pharmakologie -
Prof. Dr. Rainer H. Böger

Martinistrasse 52
20246 Hamburg
Telefon: (040) 42803-9759
Telefax: (040) 42803-9757
boeger@uke.uni-hamburg.de
www.uke.uni-hamburg.de

Klinische Manifestation unerwünschter Arzneimittelwirkungen –

Pharmakoepidemiologische Untersuchungen anhand einer Kohortenstudie

Studie Nr. UKE-KP 2002/007

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Name des Patienten (Druckbuchstaben): .....

Patientennummer: ☐

Durch Herrn/Frau ..... bzw. Dr. ..... wurde ich vollständig über das Wesen und die Bedeutung der geplanten Studie aufgeklärt. Ich konnte dabei alle mich interessierenden Fragen stellen. Ferner hatte ich Gelegenheit, das Aufklärungsblatt genau durchzulesen und auch dazu Fragen zu stellen. Ein Exemplar der Aufklärung/Einwilligung ist mir zum Verbleib ausgehändigt worden.

Ich weiß, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile bezüglich einer laufenden oder zukünftigen Behandlung entstehen. Ich weiß, dass die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten und persönlichen Mitteilungen der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen und zur Auswertung nur ohne meinen Namen (anonymisiert) zusammengeführt werden. Zugleich erkläre ich, dass ich mit der im Rahmen der wissenschaftlichen Studie erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten einverstanden bin.

Ich bestätige durch meine Unterschrift, dass ich die Aufklärung verstanden habe und mich mit der Durchführung der vorgenannten Studie einverstanden erkläre.

.....	.....
Datum	Datum
.....	.....
Unterschrift der aufklärenden Person	Unterschrift der Versuchsperson

Ein Exemplar der Information und Einwilligungserklärung wurde ausgehändigt.

7.2. Fragebogen, Aufklärungsbogen, Einwilligungserklärung

7.2.1. Fragebogen Hyperkaliämie-Studie

Hyperkaliämie-Screening

Schlüssel: ☐☐☐ - ☐☐☐ Datum: T T M M J J ☐☐☐☐☐☐

Name: _____ Station: _____

KGN: _____

Geschlecht: männl. ☐ weibl. ☐ Geburtsdatum: T T M M J J ☐☐☐☐☐☐ Alter: _____

Aufnahmediagnose:

_____

_____

Laborwerte (siehe auch Anhang):

_____ _____

_____ _____

_____ _____

Ursache der Hyperkaliämie:

☐ bekannte Ursache: _____

_____

☐ unbekannte Ursache: _____

_____

_____

Medikation (zum Zeitpunkt des Auftretens der Hyperkaliämie):

Handelsname	INN	Dosierung + Zeitangabe	Bemerkung

Bemerkungen:

_____

_____

_____

_____

_____

_____

7.2.2. Aufklärungsbogen Hyperkaliämie-Studie

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Abteilung für Pharmakologie
- Klinische Pharmakologie -
Prof. Dr. Rainer H. Böger

Martinistrasse 52
20246 Hamburg
Telefon: (040) 42803-9759
Telefax: (040) 42803-9757
boeger@uke.uni-hamburg.de
www.uke.uni-hamburg.de

Klinische Manifestation unerwünschter Arzneimittelwirkungen –

Hyperkaliämie als Indikator für Arzneimittelinteraktionen

Studie Nr. UKE-KP 2003/007

PATIENTENAUFKLÄRUNG

Sehr geehrte Frau,
sehr geehrter Herr,

unerwünschte Arzneimittelwirkungen haben einen großen Stellenwert bei der Behandlung von Patienten. Sie können die Gesundheit der Patienten gefährden und so zu Krankenhausaufenthalten oder verlängerten Krankenhausaufenthalten führen. Wechselwirkungen zwischen mehreren Medikamenten, die ein Patient zugleich einnehmen muß, sind ein wichtiger Grund für das Auftreten solcher unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Die Hyperkaliämie ist ein wichtiges Merkmal für unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die somit vorhersehbar und vermeidbar ist.

Das Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Universität Hamburg am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf plant die Durchführung einer wissenschaftlichen Untersuchung, durch die geklärt werden soll, inwieweit die parallele Einnahme verschiedener Medikamente zum Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen führt, die sich in einem zu hohen Kaliumspiegel äußern.

Für die Durchführung dieser wissenschaftlichen Untersuchung benötigen wir persönliche Angaben von Ihnen, wie z.B. Ihr Geburtsdatum, Angaben zu Ihrer Erkrankung und zu Ihren Medikamenten.

7.2.2. (Forts.) Aufklärungsbogen Hyperkaliämie-Studie (Seite 2)

Dazu ist es notwendig, mit Hilfe eines Fragebogens Daten Ihres Krankheitsverlaufes, Laborwerte und verordnete Medikamente zu erfassen. Wir bitten Sie um Ihre Unterstützung bei der Beantwortung dieser Fragen.
Aus den Angaben, die wir so erhalten haben, können wir feststellen, ob die Erhöhung Ihres Kalium-Wertes auf eine unerwünschte Wirkung eines Arzneimittels zurückzuführen ist oder welche andere Ursache dafür zu finden ist.

Die von Ihnen erhobenen Daten werden ausschließlich zum Zweck der Durchführung der Studie gespeichert und ausgewertet. Alle persönlichen Angaben, die Sie uns gegenüber machen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden nur in codierter Form wiedergegeben. Die Regelungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten.

Falls Sie Fragen zum Ablauf der Studie und dem Verbleib Ihrer Daten haben, steht Ihnen Frau P. Raab unter der o.g. Telefon-Nummer gern zur Auskunft bereit.

7.2.3. Einwilligungserklärung Hyperkaliämie-Studie

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Abteilung für Pharmakologie
- Klinische Pharmakologie -
Prof. Dr. Rainer H. Böger

Martinistrasse 52
20246 Hamburg
Telefon: (040) 42803-9759
Telefax: (040) 42803-9757
boeger@uke.uni-hamburg.de
www.uke.uni-hamburg.de

Klinische Manifestation unerwünschter Arzneimittelwirkungen –

Hyperkaliämie als Indikator für Arzneimittelinteraktionen

Studie Nr. UKE-KP 2003/007

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Name des Patienten (Druckbuchstaben): .....

Patientennummer: ☐

Durch Herrn/Frau ..... bzw. Dr. ..... wurde ich vollständig über das Wesen und die Bedeutung der geplanten Studie aufgeklärt. Ich konnte dabei alle mich interessierenden Fragen stellen. Ferner hatte ich Gelegenheit, das Aufklärungsblatt genau durchzulesen und auch dazu Fragen zu stellen. Ein Exemplar der Aufklärung/Einwilligung ist mir zum Verbleib ausgehändigt worden.

Ich weiß, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile bezüglich einer laufenden oder zukünftigen Behandlung entstehen. Ich weiß, dass die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten und persönlichen Mitteilungen der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen und zur Auswertung nur ohne meinen Namen (anonymisiert) zusammengeführt werden. Zugleich erkläre ich, dass ich mit der im Rahmen der wissenschaftlichen Studie erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten einverstanden bin.

Ich bestätige durch meine Unterschrift, dass ich die Aufklärung verstanden habe und mich mit der Durchführung der vorgenannten Studie einverstanden erkläre.

.....	.....
Datum	Datum
.....	.....
Unterschrift der aufklärenden Person	Unterschrift der Versuchsperson

Ein Exemplar der Information und Einwilligungserklärung wurde ausgehändigt.

7.3.1. Übersichtstabelle potentielle Arzneimittel-Interaktionen

Arzneistoff A	Arzneistoff B	klinische Symptomatik	Laborparameter	Mechanismus
ACE-Hemmer	kaliuretische+ kalium-sparende Diuretika	initial starker Blutdruckabfall Störung des Kaliumhaushaltes	Blutdruckkontrolle Hyperkaliämie > 5,5mmol/l	PD
	Kaliumsalze	Hyperkaliämie	Hyperkaliämie > 5,5mmol/l	PD
	Allopurinol	Leukopenie	Leukocyten < 4000/µl unklar	
	NSAR	verminderte Blutdrucksenkung	Blutdruckkontrolle	PD
	ASS	Wirksamkeit von A↓	Blutdruckkontrolle	PD
β-Blocker	Nifedipin	verstärkte Blutdrucksenkung	Blutdruckkontrolle	PD, PK (Metab.)
	NSAR	verminderte Blutdrucksenkung	Blutdruckkontrolle	PD
	α_1-Rezeptorenblocker	verstärkte Blutdrucksenkung	Blutdruckkontrolle	PD
	Sulfonylharnstoffe+ andere orale Antidiabetika	Störung des Glucosestoffwechsels	Blutzuckerkontrolle Hypoglykämie: $\leq$ 45mg/dl	PD
	Insulin	Störung des Glucosestoffwechsels	Blutzuckerkontrolle Hypoglykämie: $\leq$ 45mg/dl	PD
	H_2-Rezeptorenblocker	verstärkte Blutdrucksenkung	Blutdruckkontrolle	PK (CYP-Hemmung)
	β-Sympathomimetika	verminderte Blutdrucksenkung	Blutdruckkontrolle	PD
	Amiodaron	verstärkter Blutdruckabfall Bradykardie	Blutdruckkontrolle Herzfrequenz < 50Schläge/min	PD
	Digitalisglykoside	Bradykardie	Herzfrequenz < 50Schläge/min	PD
	Diltiazem	verstärkter Blutdruckabfall Bradykardie	Blutdruckkontrolle Herzfrequenz < 50Schläge/min	PD
	Verapamil	verstärkter Blutdruckabfall Bradykardie	Blutdruckkontrolle Herzfrequenz < 50Schläge/min	PD
Diuretika, kaliuretische	Digitalisglykoside	verstärkte Glykosidwirkung	EKG (Arrhythmien) Farbsehen, Übelkeit	PD
	Glucocorticoide	Hypokaliämie	Kalium < 3,5mmol/l	PD
	ACE-Hemmer	initial starker Blutdruckabfall	Blutdruckkontrolle	PD
	NSAR	verminderte diuretische Wirkung	Blutdruckkontrolle	PD
	Laxantien	Hypokaliämie	Kalium < 3,5mmol/l	PD
	Aminoglykosid-Antibiotika	Ototoxizität Nephrotoxizität	Hörvermögen Kreatinin-Serumspiegel	PD
Thiazid-Diuretika	Antidiabetika	verminderte Glucosetoleranz und blutzuckersenkende Wirkung	Blutzuckerkontrolle	PD
	Digitalisglykoside	verstärkte Glykosidwirkung	EKG (Arrhythmien) Farbsehen, Übelkeit	PD
zentrale α_2-Agonisten	β-Blocker	akute Hypertonie	Blutdruckkontrolle	PD
	tricyclische Antidepressiva	verminderte Wirkung von A↓	Blutdruckkontrolle	unklar

7.3.1. Übersichtstabelle potentielle Arzneimittel-Interaktionen (Forts.)

Arzneistoff A	Arzneistoff B	klinische Symptomatik	Laborparameter	Mechanismus
Diuretika, kaliumsparende	ACE-Hemmer+kaliuretische Diuretika	Störung des Kaliumhaushaltes	Hyperkaliämie > 5,5mmol/l	PD
	Kaliumsalze	Hyperkaliämie	Hyperkaliämie > 5,5mmol/l	PD
	Kaliumsalze+ACE-Hemmer+ kaliuretische Diuretika	Störung des Kaliumhaushaltes	Hyperkaliämie < 5,5mmol/l	PD
	NSAR	Hyperkaliämie, Abnahme der Nierenfunktion	Hyperkaliämie < 5,5mmol/l Kreatinin-Serumspiegel	PD
	Immunsuppressiva (Ciclosporin)	Störung des Kaliumhaushaltes	Hyperkaliämie < 5,5mmol/l	PD
Digitalisglykoside	β-Blocker	Bradykardie, AV-Block	Herzfrequenz < 50Schläge/min	PD
	NSAR	verstärkte Digitaliswirkung	EKG (Arrhythmien) Farbsehen, Übelkeit	PK (unklar)
	Calcium-Kanal-Blocker	Digitalisintoxikation	EKG (Arrhythmien) Farbsehen, Übelkeit	PK (Proteinbindung)
	Glucocorticoide	verstärkte Digitaliswirkung	EKG (Arrhythmien) Farbsehen, Übelkeit	PD
	Laxantien	verstärkte Digitaliswirkung	EKG (Arrhythmien) Farbsehen, Übelkeit	PD
	Schilddrüsenhormone	verstärkte Digitaliswirkung	EKG (Arrhythmien) Farbsehen, Übelkeit	PK (Elimination)
	Chinidin	verstärkte Digitaliswirkung	EKG (Arrhythmien) Farbsehen, Übelkeit	PK (Elimination)
	Clonidin	Bradykardie, AV-Block	Herzfrequenz < 50Schläge/min	PD
Calcium-Kanal-Blocker	H_2-Rezeptoren-Blocker	verstärkte Blutdrucksenkung	Blutdruckkontrolle	PK (CYP-Hemmung)
Diltiazem	β-Blocker	Bradykardie, Hypotonie	Herzfrequenz < 50Schläge/min	PD
	Statine	Plasmakonzentration von B↑	Rhabdomyolyse, Myopathie	PK (CYP-Hemmung)
Verapamil	β-Blocker	Bradykardie, Hypotonie, AV-Block	Herzfrequenz < 50Schläge/min	PD
Nifedipin	α_1-Rezeptoren-Blocker	Hypotonie, Tachykardie	Blutdruckkontrolle Herzfrequenz > 100Schläge/min	PD
	Rifampicin	verminderte Blutdrucksenkung	Blutdruckkontrolle	PK (CYP-Induktion)
	β-Blocker	verstärkte Blutdrucksenkung	Blutdruckkontrolle	PD, PK (Metab.)
	Immunsuppressiva (Ciclosporin)	erhöhte Toxizität von B↑ (⇨renale Dysfunktion)	Kreatinin-Clearance	PK
AT_1-Blocker	kaliumsparende Diuretika	Hyperkaliämie	Kalium > 5,5mmol/l	PD

7.3.1. Übersichtstabelle potentielle Arzneimittel-Interaktionen (Forts.)

Arzneistoff A	Arzneistoff B	klinische Symptomatik	Laborparameter	Mechanismus
α-Rezeptoren-Blocker	Nifedipin	verstärkte Blutdrucksenkung	Blutdruckkontrolle	PD
	β-Blocker	initial starker Blutdruckabfall	Blutdruckkontrolle	PD
	Verapamil	verstärkte Blutdrucksenkung	Blutdruckkontrolle	PD
ASS	Cumarinderivate	verstärkte Blutungsneigung	INR-Kontrolle	PD
	Clopidogrel	verstärkte Blutungsneigung	INR-Kontrolle	PD
	Heparin	verstärkte Blutungsneigung	INR-Kontrolle	PD
	Glucocorticoide	gastrointestinale Ulcera	gastrointestinale Beschwerden Blut im Stuhl	PD
Statine	Fibrate	Myopathie, Rhabdomyolyse	evtl. CK-Anstieg	unklar
	Phenprocoumon	verstärkte Blutungsneigung	INR-Kontrolle	PK (CYP)
	Immunsuppressiva (Ciclosporin)	Myopathie, Rhabdomyolyse	evtl. CK-Anstieg	unklar
Immunsuppressiva (Ciclosporin)	Allopurinol	verstärkte Toxizität von A↑ (⇨renale Dysfunktion)	Kreatinin-Clearance	PK
	Calcium-Kanal-Blocker	verstärkte Toxizität von A↑ (⇨renale Dysfunktion)	Kreatinin-Clearance	PK
	Glycocorticoide	verstärkte Toxizität von A↑ (⇨renale Dysfunktion)	Kreatinin-Clearance	PK
Antidiabetika	Glycocorticoide	Hyperglycämie	Blutzuckerkontrolle	PD
	β-Rezeptoren-Agonisten	Hypoglycämie	Blutzuckerkontrolle	PD
Metformin	NSAR	verstärkte Blutzuckersenkung, Lactatacidose	Blutzuckerkontrolle gastrointestinale Störungen	PK (Elimination)
Sulfonylharnstoffe	Sulfonamide	Hypoglycämie	Blutzuckerkontrolle	PK (Metab., Plasma-Eiweißbindung)
	Fibrate	Hypoglycämie	Blutzuckerkontrolle	PD, PK (Elimination)
Phenprocoumon	Statine	verstärkte Blutungsneigung	INR-Kontrolle	PK (CYP-Hemmung, Proteinbindung)
	Fibrate	verstärkte Blutungsneigung	INR-Kontrolle	unklar
	ASS	verstärkte Blutungsneigung	INR-Kontrolle	PD
	Heparin	verstärkte Blutungsneigung	INR-Kontrolle	PD
	NSAR	verstärkte Blutungsneigung	INR-Kontrolle	PD
	Allopurinol	verstärkte Blutungsneigung	INR-Kontrolle	PK (CYP-Hemmung)
	Amiodaron	verstärkte Blutungsneigung	INR-Kontrolle	PK (CYP-Hemmung)
	Thyreostatika	verminderte Wirkung von A↓	INR-Kontrolle	PD

Abkürzungen: ASS, Acetylsalicylsäure; NSAR, nicht-steroidale Antirheumatika; INR, international normalized ratio; CK, Creatin-Kinase; PD, pharmakodynamisch; PK, pharmakokinetisch; Metab., Metabolismus

7.3.2. Häufigkeitsverteilung klinisch manifester Interaktionen (Medikation bei Aufnahme) getrennt nach Kliniken

Tabelle 3.2.1. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Stoffklasse 1	Stoffklasse 2	klinisches Symptom	Häufigkeit	Einweisungs-grund
Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems	kaliumsparende Diuretika	Hyperkaliämie	2	2
β-Blocker	zentrale α_2-Agonisten	akute Hypertonie	2	2
Immunsuppressiva	Glucocorticoide	erhöhte Ciclosporintoxizität (u.a. renale Dysfunktion)	2	0
Immunsuppressiva	Calcium-Antagonisten	erhöhte Ciclosporintoxizität (u.a. renale Dysfunktion)	2	0
Kalium-Präparate	kaliumsparende Diuretika	Hyperkaliämie	1	1
β-Blocker	Herzglykoside	erhöhte Toxizität der Herzglykoside (u.a. Bradykardie)	1	1
β-Blocker	Calcium-Antagonisten	Bradykardie	1	1
tricyclische Antidepressiva	zentrale α_2-Agonisten	verminderter antihypertensiver Effekt	1	1
Herzglykoside	Thyreostatika	erhöhte Toxizität der Herzglykoside (u.a. Bradykardie)	1	1
Immunsuppressiva	Xanthin-Oxidase-Inhibitoren	erhöhte Ciclosporintoxizität (u.a. renale Dysfunktion)	1	0

Tabelle 3.2.2. Klinikum Nord

Stoffklasse 1	Stoffklasse 2	klinisches Symptom	Häufigkeit	Einweisungs-grund
Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems	kaliumsparende Diuretika	Hyperkaliämie	3	2
TAH	Diuretika (Schleifen~ + kaliumsparende)	verminderte Effektivität der Diuretika	1	1
TAH	Antikoagulantien	gastrointestinale Blutungen	1	1
β-Blocker	Herzglykoside	erhöhte Toxizität der Herzglykoside (u.a. Bradykardie)	1	1
β-Blocker	Calcium-Antagonisten	Bradykardie	1	1
Immunsuppressiva	Xanthin-Oxidase-Inhibitoren	erhöhte Ciclosporintoxizität (u.a. renale Dysfunktion)	1	0
Immunsuppressiva	kaliumsparende Diuretika	erhöhte Ciclosporintoxizität (u.a. renale Dysfunktion)	1	0
Immunsuppressiva	Glucocorticoide	erhöhte Ciclosporintoxizität (u.a. renale Dysfunktion)	1	0

7.3.3. Klinisch manifestierte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen) getrennt nach Kliniken

Tabelle 7.3.3.1. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Nebenwirkung	Arzneimittel als Einweisungsgrund	Klinische Manifestation
Hyponatriämie bei Oxcarbazepingabe		Hyponatriämie
Hypokaliämie bei Laxantienabusus		Hypokaliämie
depressive Verstimmung bei β-Blocker		Depression
	Clostridien unter Moxifloxacin	Diarrhoen
	Carbimazol-Dosisreduktion	TAA bei Morbus Basedow
	Hyponatriämie bei Diuretikagabe	Verwirrtheit, Desorientiertheit
	fehlendes Kalium	intermittierende TAA bei Hypokaliämie
	Diuretika (Lasix®, Aquaphor®)	Kreatinin-Anstieg
	Metoprolol	AV-Block, Bradykardie
	Thiazid-Diuretikum	Elektrolytentgleisung mit Sturz / Synkope
	Marcumar®	INR 3,33
	Marcumar®	INR 1,34
	Marcumar®	tiefe Beinvenenthrombose bei Quick 14%

Tabelle 7.3.3.2. Klinikum Nord

Nebenwirkung	Arzneimittel als Einweisungsgrund	Klinische Manifestation
	Cortison	mineralocorticoide Wirkung einer ambulanten Cortison-Injektion
	Glibenclamid bei zu niedrigem BZ	Hypoglykämie
	Aciclovir	zerebrale Ver-schlechterung, Verwirrtheit
	Furosemid + Torasemid	Exsikkose
	Captopril, Enalapril Furosemid, Furosemid (Doppel-Verordnung von ACE-Hemmern und Furosemid als Furo®ratio+ Spiro® comp forte)	Hyperkaliämie
	Enalapril	Erstdosis Hypertonie
	Marcumar®	tiefe Beinvenenthrombose bei Quick 14%

7.3.4. Auswahl wichtiger Cytochrom P450 – Substrate, Inhibitoren und Induktoren

7.3.4.1. Cytochrom P450 – Substrate

CYP 1A2	CYP 2B6	CYP 2C19	CYP 2C9	CYP 2D6	CYP 2E1	CYP 3A4,5,7	
Amitriptylin	Bupropion	Lansoprazol	Diclofenac	Carvedilol	Enfluran	Clarithromycin	Atorvastatin
Coffein	Cyclophosphamid	Omeprazol	Ibuprofen	S-Metoprolol	Halothan	Erythromycin	Cerivastatin
Clomipramin	Efavirenz	Pantoprazol	Meloxicam	Propafenon	Isofluran	(nicht:Azithromycin!)	Lovastatin
Clozapin	Ifosfamid	Diazepam	Naproxen	Timolol	Sevofluran	Chinidin	Simvastatin
Estradiol	Methadon	Phenytoin	Piroxicam	Amitriptylin	Acetaminophen	Alprazolam	(nicht:Pravastatin!)
Fluvoxamin		Phenobarbital	Tolbutamid	Clomipramin	Ethanol	Diazepam	Estradiol
Haloperidol		Amitriptylin	Glipirid	Desipramin	Theophyllin	Midazolam	Hydrocortison
Imipramin		Citalopram	Lorsartan	Imipramin		Ciclosporin	Progesteron
Mexiletin		Clomipramin	Irbesartan	Paroxetin		Tacrolimus	Testosteron
Naproxen		Cyclophosphamid	Amitriptylin	Haloperidol		Indinavir	Alfentanyl
Ondansetron		Hexobarbital	Celecoxib	Perphenazin		Nelfenavir	Buspiron
Propanolol		Indometacin	Fluoxetin	Risperidon		Ritonavir	Cafergot
Ropivacain		Moclobemid	Fluvastatin	Alprenolol		Saquinavir	Coffein
Tacrin		Nelfinavir	Phenytoin	Amphetamin		Cisaprid	Cocain
Theophyllin		Progesteron	Rosiglitazon	Chlorpromazin		Astemizol	Codein
Verapamil		Propranolol	Tamoxifen	Dexfenfluramin		Terfenadin	Dextrometorphan
R-Warfarin		R-Warfarin	S-Warfarin	Dextrometorphan		Amlodipin	Fentanyl
Zolmitriptan				Flecainid		Diltiazem	Finasterid
				Fluoxetin		Felodipin	Haloperidol
				Fluoxamin		Lercandipin	Irinotecan
				Lidocain		Nifedipin	Methadon
				Metoclopramid		Nisoldipin	Ondansetron
				Mexiletin		Nitrendipin	Propranolol
				Ondansetron		Verapamil	Salmeterol
				Phenacetin		Sildenafil	Sirolimus
				Propranolol		Tamoxifen	Taxol
				Tamoxifen		Terfenadin	Trazodon
				Tramadol		Vincristin	Zolpidem

7.3.4.2. Cytochrom P450 – Inhibitoren

CYP 1A2	CYP 2B6	CYP 2C19	CYP 2C9	CYP 2D6	CYP 2E1	CYP 3A4,5,7	
Amiodaron	Thiotepa	Cimetidin	Amiodaron	Amiodaron	Dithiocarbamat	Indinavir	Amiodaron
Cimetidin	Ticlopidin	Fluoxetin	Fluconazol	Bupropion	Disulfiram	Nelfinavir	Cimetidin
Fluorochinolone		Fluvoxamin	Fluvastatin	Celecoxib		(nicht:Azithromycin!)	Ciprofloxacin
Fluvoxamin		Indometacin	Fluvoxamin	Chlorpromazin		Clarithromycin	Diltiazem
Mibefradil		Ketoconazol	Isoniazid	Cimetidin		Erythromycin	Fluconazol
Ticlopidin		Lansoprazol	Lovastatin	Clomipramin		Fluvoxamin	Itraconazol
		Omeprazol	Paroxetin	Cocain		Grapefruit-Saft	Ketoconazol
		Paroxetin	Phenylbutazon	Doxorubicin		Mifepriston	Norfloxacin
		Probenicid	Probenicid	Fluoxetin		Norfluoxetin	Mibefradil
		Ticlopidin	Sulfamethoxazol	Metoclopramid		Verapamil	
		Topiramat	Trimethoprim	Methadon			
			Zafirlukast	Mibefradil			
				Moclobemid			
				Paroxetin			
				Ranitidin			
				Ritonavir			

7.3.4.3. Cytochrom P450 – Induktoren

CYP 1A2	CYP 2B6	CYP 2C19	CYP 2C9	CYP 2D6	CYP 2E1	CYP 3A4,5,7	
Brokkoli	Phenobarbital	Carbamazepin	Rifampicin	Dexamethason	Ethanol	Efavirenz	Carbamazepin
Insulin	Rifampicin	Prednison	Secobarbital	Rifampicin	Isoniazid	Nevirapin	Glucocorticoide
Modafinil		Rifampicin				Phenobarbital	Phenytoin
Omeprazol		(nicht :Pentobarbital !)				Rifampicin	Johanniskraut
Tabak						Troglitazon	Pioglitazon

modifiziert nach “Cytochrom P450 Drug-Interaction Table”, www.medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm

7.3.5. Verordnungsfrequenzen bezogen auf die einzelnen Arzneistoffe

Verordnungsfrequenzen bezogen auf die Anzahl der Patienten bei Aufnahme

1. Diuretika

1.1. kaliuretische

			prozentualer Anteil	
	Aufnahme	**Entlassung**	**Aufnahme**	**Entlassung**
HCT	33	36	28,0%	31,6%
Furosemid	25	37	21,2%	32,5%
Torasemid	7	5	6,0%	4,4%
Zusammenfassung	65	78	55,2%	68,5%

1.2. kaliumsparende

	Aufnahme	**Entlassung**	**Aufnahme**	**Entlassung**
Spironolacton	8	17	6,8%	15,0%
Triamteren	9	11	7,6%	9,7%
Amilorid	1	0	0,9%	0,0%
Zusammenfassung	18	28	15,3%	24,7%

1.3. Sonstige

	Aufnahme	**Entlassung**	**Aufnahme**	**Entlassung**
Xipamid	7	4	6,0%	3,5%
Piretanid	5	1	4,2%	0,9%
Zusammenfassung	12	5	10,2%	4,4%
Gesamt:	**95**	**111**	**80,5%**	**97,4%**

2. Hemmstoffe des RA-Systems

2.1. ACE-Hemmer

	Aufnahme	**Entlassung**	**Aufnahme**	**Entlassung**
Captopril	8	8	6,8%	7,0%
Enalapril	21	39	17,8%	34,2%
Ramipril	10	15	8,5%	13,2%
Trandolapril	2	0	1,7%	0,0%
Lisinopril	1	0	0,9%	0,0%
Fosinopril	1	4	0,9%	3,5%
Quinapril	2	0	1,7%	0,0%
Perindopril	3	0	2,5%	0,0%
Zusammenfassung	48	66	40,7%	57,9%

7.3.5. Verordnungsfrequenzen bezogen auf die einzelnen Arzneistoffe (Forts.)

2.2. AT1-Blocker

	Aufnahme	Entlassung	Aufnahme	Entlassung
Losartan	7	16	6,0%	14,0%
Candesartan	6	2	5,1%	1,8%
Irbesartan	7	6	6,0%	5,3%
Valsartan	1	0	0,9%	0,0%
Zusammenfassung	21	24	17,8%	21,1%
Gesamt	**69**	**90**	**58,5%**	**78,9%**

3. Herzglykoside

	Aufnahme	Entlassung	Aufnahme	Entlassung
Digitoxin	10	14	8,5%	12,3%
ß-Acetyldigoxin	6	3	5,1%	2,6%
Digoxin	4	3	3,4%	2,6%
Metildigoxin	1	1	0,9%	0,9%
Zusammenfassung	**21**	**21**	**17,8%**	**18,4%**

4. β-Blocker

	Aufnahme	Entlassung	Aufnahme	Entlassung
Metoprolol	33	39	28,0%	34,2%
Carvedilol	4	3	3,4%	2,6%
Bisoprolol	4	3	3,4%	2,6%
Propanolol	0	2	0,0%	1,8%
Nebivolol	0	1	0,0%	0,9%
Sotalol	3	0	2,5%	0,0%
Atenolol	1	0	0,9%	0,0%
Zusammenfassung	**45**	**48**	**38,1%**	**42,1%**

5. Calcium-Kanal-Blocker

	Aufnahme	Entlassung	Aufnahme	Entlassung
Amlodipin	5	31	4,2%	27,2%
Nitrendipin	8	4	6,8%	3,5%
Diltiazem	3	3	2,5%	2,6%
Felodipin	5	0	4,2%	0,0%
Verapamil	10	9	8,5%	7,9%
Nifedipin	1	0	0,9%	0,0%
Molsidomin	16	18	13,6%	15,8%
Zusammenfassung	**48**	**65**	**40,7%**	**57,0%**

6. TAH

	Aufnahme	Entlassung	Aufnahme	Entlassung
ASS	41	47	34,8%	41,2%
Zusammenfassung	**41**	**47**	**34,8%**	**41,2%**

7.3.5. Verordnungsfrequenzen bezogen auf die einzelnen Arzneistoffe (Forts.)

7. Urikostatika

	Aufnahme	Entlassung	Aufnahme	Entlassung
Allopurinol	19	19	16,1%	16,7%
Zusammenfassung	**19**	**19**	**16,1%**	**16,7%**

8. Immunsuppressiva

	Aufnahme	Entlassung	Aufnahme	Entlassung
Ciclosporin	6	5	5,1%	4,4%
Azathioprin	2	2	1,7%	1,8%
Mycophenolat	3	3	2,5%	2,6%
Mesalazin	2	1	1,7%	0,9%
Tacrolimus	1	1	0,9%	0,9%
Zusammenfassung	**14**	**12**	**11,9%**	**10,5%**

9. Antidiabetika

	Aufnahme	Entlassung	Aufnahme	Entlassung
Insulin	4	5	3,4%	4,4%
Glibenclamid	6	4	5,1%	3,5%
Metformin	8	4	6,8%	3,5%
Glimepirid	3	2	2,5%	1,8%
Zusammenfassung	**21**	**15**	**17,8%**	**13,2%**

10. HMG-CoA Reduktase Hemmer

	Aufnahme	Entlassung	Aufnahme	Entlassung
Atorvastatin	12	33	10,2%	28,9%
Simvastatin	6	10	5,1%	8,8%
Pravastatin	4	4	3,4%	3,5%
Fluvastatin	1	0	0,9%	0,0%
Zusammenfassung	**23**	**47**	**19,5%**	**41,2%**

11. Antithrombotische Mittel

	Aufnahme	Entlassung	Aufnahme	Entlassung
Phenprocoumon	14	20	11,9%	17,5%
Clopidogrel	1	4	0,9%	3,5%
Nandroparin	1	4	0,9%	3,5%
Enoxaparin	1	5	0,9%	4,4%
Zusammenfassung	**17**	**33**	**14,6%**	**28,9%**

12. Antiarrhythmika

	Aufnahme	Entlassung	Aufnahme	Entlassung
Amiodaron	5	8	4,2%	7,0%
Zusammenfassung	**5**	**8**	**4,2%**	**7,0%**

7.3.5. Verordnungsfrequenzen bezogen auf die einzelnen Arzneistoffe (Forts.)

13. Glucocorticoide

	Aufnahme	Entlassung	Aufnahme	Entlassung
Prednisolon	7	5	5,9%	4,4%
Prednison	4	9	3,4%	7,9%
Methylprednisolon	2	1	1,7%	0,9%
Zusammenfassung	**13**	**15**	**11,0%**	**13,2%**

14. Kalium-Präparate

	Aufnahme	Entlassung	Aufnahme	Entlassung
Kalium	5	6	4,2%	5,2%
Zusammenfassung	**5**	**6**	**4,2%**	**5,2%**

7.4. Liste der verwendeten Abkürzungen

ABDA	Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände
ACE	angiotensin converting enzyme
ACVB	aortocoronary venous bypass
ADR	adverse drug reaction
ADE	adverse drug event
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC	Anatomisch-therapeutische-chemische Klassifikation von Arzneimitteln nach Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation
AV-Block	atrioventriculärer Block
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Ca	Calcium
CHE	Cholinesterase
CHF	coronary heart failure
CK	Creatin-Kinase
CK-MB	Isoenzym der Creatin-Kinase, wobei “M” für muscle und “B” für brain steht
CRP	C-reaktives Protein
CYP	Cytochrom Pigment
EKG	Elektrokardiogramm
γ-GT	γ-Glutamyl-Transpeptidase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Aminotransaminase (neu: AST = Aspartat-Amino-Transferase)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (neu: ALT = Alanin-Amino-Transferase)
HB	Hämoglobin
HDL	high-density lipoprotein
HMG-CoA	Hydroxymethyl-Glutaryl-Coenzym A
INN	international non-proprietary name
INR	international normalized ratio
K	Kalium
KHK	koronare Herzkrankheit
KN	Klinikum Nord

LDH	Lactat-Dehydrogenase
LDL	low-density lipoprotein
Na	Natrium
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
OTC	“over-the-counter”; nicht verschreibungspflichtige, nicht verschreibungsfähige Medikamente
OTX	in Anlehnung an „OTC“, jedoch: nicht verschreibungspflichtige, verschreibungsfähige Medikamente
P-gp	P-Glycoprotein
PTCA	percutane transluminale Coronarangioplastie
PTT	partial thromboplastin time
RA	Renin-Angiotensin
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RX	verschreibungspflichtige, verschreibungsfähige Medikamente
TAH	Thrombocyten-Aggregations-Hemmer
TSH	thyroid stimulating hormone
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
WHO	world health organization

7.5. Lebenslauf

Name:	Philine Steffens, geb. Raab
Geburtsdatum:	18.01.1974
Geburtsort:	Lüneburg
Familienstand:	verheiratet
Ehemann:	Frank Steffens, Apotheker
Eltern:	Hans-Peter Raab, Apotheker und Lebensmittelchemiker Gerlinde Raab, Lehrerin
Geschwister:	Eilika Raab, Studentin der Islamwissenschaften und der indischen Philologie
Schulbildung:	1980 – 1984 Grundschule 1984 – 1993 Gymnasium
Schulabschluß:	Allgemeine Hochschulreife
Berufsausbildung:	1993 – 1996 Ausbildung zur pharmazeutisch technischen Assistentin 1996 Abschluß zur PTA
Studium:	SS 1996 – SS 2000 Studium der Pharmazie an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel
Praktisches Jahr:	Juni 2000 – Dezember 2000 Nordmark-Apotheke, Neumünster Dezember 2000 – Juni 2001 Apotheke des Bundeswehr-Krankenhauses, Hamburg
Approbation:	Juli 2001
Berufstätigkeit:	Mai 1997 – Mai 2000 studienbegleitend als PTA, Nordmark-Apotheke, Neumünster August 2001 – Oktober 2001 Stern-Apotheke, Hamburg Oktober 2001 – Dezember 2001 EEZ-Apotheke, Hamburg Januar 2002 – Mai 2003 Apotheke des Klinikum Nord seit Mai 2003 Apotheke des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Harburg
Promotion:	seit Januar 2002 Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie, Arbeitsgruppe Klinische Pharmakologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf sowie Institut für Pharmazie der Universität Hamburg

7.6. Erklärung

Ich erkläre, dass ich die in der Universität Hamburg eingereichte Dissertation mit dem Titel

Klinische Manifestation unerwünschter Arzneimittelwirkungen – pharmakologische Untersuchung anhand einer Kohortenstudie

in der Arbeitsgruppe Klinische Pharmakologie, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Rainer H. Böger ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort üblichen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen pharmazeutischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch diese oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Hamburg, den

Philine Steffens

7.7. Verzeichnis der wissenschaftlichen Arbeiten

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits wie folgt publiziert:

1. als Originalarbeiten:

Steffens P, Wenzel U, Maas R, de Weerth A, Carstens V, Böger GI, Böger RH. Frequency and clinical manifestation of drug interactions is related to drug prescription rate. *Int. J. Clin. Pharm. Th*.; in preparation

Wenzel U, Steffens P, Haddad M, Böger RH. Severe hyperkalemia in hospitalized patients: prospective analysis of 100 cases. *Brit. Med. J.*; in preparation

2. in Kongressbeiträgen:

Wenzel U, Steffens P, Haddad M, Böger RH. Hyperkaliämie im Krankenhaus – untergeordnete Rolle von ACE-Hemmern und Spironolacton. Eine prospektive Analyse. *Deutsche Gesellschaft für innere Medizin e. V*.; 111. Internistenkongress, Wiesbaden 2005

Steffens P, Haddad M, Böger RH, Wenzel U. Schwere Hyperkaliämien im Krankenhaus – Analyse von 100 Fällen – untergeordnete Rolle von ACE-Hemmern und Spironolacton. *Nordwestdeutsche Gesellschaft für innere Medizin (NWGIM)*; 131. Jahrestagung der NWGIM, Hamburg 2005

7.8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. R. Böger danke ich für die Umsetzung der Idee, in dieser Arbeit Krankenhauspharmazie und Wissenschaft zu verbinden, seine konstruktive Kritik und seinen immer währenden Optimismus.

Bei Herrn Prof. Dr. rer. nat. H.-J. Duchstein bedanke ich mich ausdrücklich für die Übernahme der Betreuung meiner Doktorarbeit am Fachbereich Chemie.

Für die Hilfe bei der Rekrutierung der Patienten und der Umsetzung der Hyperkaliämie-Studie gilt ein ganz besonderer Dank Herrn PD Dr. med. U. Wenzel, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, UKE, sowie Herrn PD Dr. R. Jung und Herrn M. Haddad, Institut für Klinische Chemie / Zentrallaboratorium; für die Rekrutierung der Patienten der Arzneiverordnungs-Studie danke ich Herrn Dr. med. A. de Weerth, Medizinische Kern- und Poliklinik, UKE, und Herrn Prof. Dr. med. V. Carstens, Innere Medizin I, Klinikum Nord.

Herrn Prof. Dr. M. Korth danke ich ganz herzlich für einen Arbeitsplatz in seinem Institut.

Meinem Mann danke ich für seine stete Unterstützung und Diskussionsbereitschaft bei der Umsetzung meiner Arbeit, seinen Glauben an das Fortkommen und den Beistand bei allen Problemen.

Meinen Eltern danke ich, dass sie mich immer in meinen Entscheidungen unterstützt und gefördert haben, mir stets ein gutes Vorbild waren und mir meinen Weg ermöglicht haben.