



universität
wien

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

Ausgewählte Arzneimittel mit Relevanz im klinischen
Alltag:
Eine Beurteilung pharmakokinetischer und
pharmakogenetischer Daten

verfasst von / submitted by

Julia Lechner

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of

Magistra der Pharmazie (Mag. pharm.)

Wien, 2021 / Vienna, 2021

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

UA 449

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Walter Jäger

Ein großer Dank gilt Herrn ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Walter Jäger, der durch seine Betreuung die Zusammenarbeit mit der Anstaltsapotheke der Klinik Hietzing des Wiener Gesundheitsverbundes und die Entstehung der Arbeit ermöglicht hat.

Besonders herzlich möchte ich mich bei Frau Mag. pharm. Dr. scient. med. Birgit Böhmdorfer-McNair, aHPh bedanken, die mich durch den gesamten Entstehungsprozess der Arbeit stets mit viel Engagement, einer inspirierenden, fachlichen Expertise sowie motivierenden Worten und wertvollen Ratschlägen begleitet hat.

Ein großer Dank gilt auch dem gesamten Team der Anstaltsapotheke, das mir bei allen Fragen während des Praktikums stets mit Rat und Tat unterstützend zur Seite stand.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	i
Tabellenverzeichnis	ii
Abkürzungsverzeichnis	iii
1 Problemstellung	1
2 Einleitung	2
2.1 Klinische Pharmazie	2
2.2 Pharmakokinetik.....	2
2.2.1 Klinische Pharmakokinetik	3
2.2.2 Pharmakokinetische Veränderungen älterer Patient*innen.....	5
2.3 Polypharmazie.....	7
2.4 Unerwünschte Nebenwirkungen in der Pharmakotherapie.....	8
2.4.1 „adverse drug reactions“ – Unerwünschte Nebenwirkungen	8
2.4.2 Pharmakovigilanz.....	9
2.4.3 Vorhersehbarkeit und Vermeidbarkeit von unerwünschten Wirkungen...	9
2.5 Medikamentenmonitoring	10
2.6 Pharmakogenetik - Pharmakogenomik.....	10
3 Methodik – Aufbau der Recherche	12
3.1 Auswahl der Arzneistoffe	12
3.2 Aufbau der Informationsgenerierung	12
3.3 Fachinformation.....	14
3.3.1 Aufbau einer Fachinformation	15
3.4 Analyse der bearbeiteten Fachinformationen	18
3.5 Mögliche Problematiken im klinischen Alltag bei der Informationssuche in der Fachinformation	19
3.5.1 Angabe von Wechselwirkungen in der Fachinformation	26
3.6 Behandlungserfolg und dessen Monitoring	28

3.6.1	Erhebung von Parametern	36
3.7	Recherche pharmakogenetischer Informationen	42
4	Mögliche Anwendung im klinischen Alltag	46
4.1	Generierung eines Anwendungsmodelles für Monitoring-Parameter	46
5	Zusammenfassung	49
6	Abstract	50
7	Literaturverzeichnis	51

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Aufbau der Recherche	14
Abbildung 2 Angabeort von Information zu Verbrauchsgruppen mit besonderen Umständen oder Funktionsstörungen in der Fachinformation	17
Abbildung 3 Angabekapitel pharmakokinetisch relevanter Informationen in der Fachinformation	18
Abbildung 4 Kategorisierung der Informationen nach LADME	19
Abbildung 5 Behandlungserfolg Übersicht Sinusitis - Amoxicillin/Clavulansäure....	33
Abbildung 6 Ausbleibender Behandlungserfolg Übersicht Amoxicillin und Clavulansäure.....	34
Abbildung 7 Unerwünschte Wirkung Übersicht Amoxicillin/Clavulansäure.	35
Abbildung 8 Furosemid-Indikation „ <i>Ödeme in Folge von Herzerkrankungen</i> “ Behandlungsübersicht	38
Abbildung 9 „Barrieren – Modell“	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einnahme ärztlich verschriebener Medikamente.....	5
Tabelle 2 Übersicht Monitoring - Parameter UpToDate Amoxicillin	31
Tabelle 3 Übersicht Monitoring - Parameter UpToDate Furosemid.	37
Tabelle 4 Übersicht Monitoring - Parameter UpToDate Nadroparin.....	39

Abkürzungsverzeichnis

ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
AUC	area under the curve
BASG	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
CRP	C-reaktives Protein
CYP2C19	Cytochrom P450 2C19
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
HLA	Humanes Leukozytenantigen-System
i.v.	intravenös
LADME	Akronym aus den Begriffen Liberation, Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion
WHO	World Health Organization

1 Problemstellung

Die Arzneistoffe Amoxicillin, Carbamazepin, Dexamethason, Furosemid, Metamizol, Nadroparin und Pantoprazol werden in der Klinik Hietzing oft verordnet und kommen daher im Tätigkeitsfeld der klinischen Pharmazeut*innen mit einer zu beachtenden Häufigkeit vor.

Der Fokus der Problemstellung liegt auf einer kritischen Auseinandersetzung mit der Informationsgenerierung über relevantes Fachwissen zu den genannten, häufig verordneten Arzneistoffen. Besonders sollen mögliche Problematiken im klinischen Alltag bei der Informationssuche in der Fachinformation aufgezeigt werden. Hier soll, ausgehend von der jeweiligen Fachinformation, eine Auseinandersetzung mit der Erhebung von wichtigen Informationen und deren Formulierung sowie dem Aufbau der entsprechenden Fachinformation stattfinden. Auch die Verwendung von Synonymen und die daraus resultierende Problematik bei der Verwendung einer Suchfunktion ist ein wichtiger Punkt. Besonders sollen hier mögliche Widersprüche, undeutliche Formulierungen und die Übersichtlichkeit der Informationsdarstellung im Vordergrund stehen. Ebenso ist zu beachten, dass für die Erhebung von Informationen im klinischen Alltag auch der Zeitfaktor von Bedeutung ist. Der allgemeine Aufbau einer Fachinformation und die Verteilung von pharmakokinetischen Angaben über viele verschiedene Kapitel soll ebenso erörtert werden.

Neben der Informationsgenerierung aus Fachinformationen steht die Auseinandersetzung mit Monitoringmöglichkeiten in Bezug auf den Behandlungsverlauf, ausbleibender Therapiewirkung und einem möglichen Misserfolg im Vordergrund. Durch die Auseinandersetzung mit Leitlinien sollen hier Möglichkeiten zu indikationsspezifischem Monitoring aufgezeigt werden, da diese Angaben in Fachinformation meist unzureichend beschrieben werden.

Durch die COVID-19-Pandemie findet keine aktive, praktische Auseinandersetzung auf den Stationen der Klinik Hietzing statt, aber durch eine Besprechung mit dem Leiter der Stabstelle „*Patientensicherheit und Qualität*“ der Klinik Hietzing wird ein praktischer Anwendungsbezug der Recherche für den klinischen Alltag anhand von einem Monitoring - Modell mit Zeitbarrieren und der Überlegung zu Erfolg, ausbleibendem Erfolg und Misserfolg einer Arzneimitteltherapie, hergestellt.

2 Einleitung

2.1 Klinische Pharmazie

Die klinische Pharmazie wird durch die ABDA und die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft im Jahr 1997 durch: „Klinische Pharmazie ist die Disziplin der Pharmazie, die aufbauend auf pharmazeutisch-naturwissenschaftlichen Kenntnissen die Optimierung der Arzneimittelanwendung am und durch den Patienten zum Inhalt hat.“ definiert (Jaehde et al. 2010: 3).

Die Zusammenarbeit von klinischen Pharmazeut*innen, Ärzt*innen und Pflegepersonal führt zu einer patient*innenorientierten Optimierung für eine wirksame und sichere Arzneimitteltherapie. Durch den interdisziplinären Austausch werden Verwechslungen, falsche Dosierungen, unbeachtete Wechselwirkungen, vermeidbare Nebenwirkungen, Vergessen von Kontraindikationen und fehlerhafte Anwendungen reduziert. Klinische Pharmazeut*innen können durch Expertise besonders spezielle Fragen der Pharmakotherapie wie beispielweise zu Besonderheiten in Schwangerschaft und Stillzeiten, Geriatrie, Pädiatrie, Multimorbidität und eingeschränkten Organfunktionen beantworten. Die Nutzen-Risiko-Bewertung einer Arzneimitteltherapie, Empfehlungen in konkreten Patient*innenfällen und besonderen Therapieregimen, wie für die antiinfektive oder onkologische Therapie, stellen neben klinischer Ernährung ebenso wichtige Aspekte dieser Disziplin dar. Auch die Anwendung pharmakogenetischen Wissens findet im klinischen Alltag Gebrauch. Die Praktizierung der klinischen Pharmazie liefert einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit und bietet eine evidenzbasierte Unterstützung zu einer optimalen Arzneimittelanwendung (vgl. Jaehde et al. 2010: 3-6).

2.2 Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik befasst sich mit der Charakterisierung der Ablaufprozesse im Organismus nach der Anwendung eines Arzneistoffes. Das LADME-Prinzip beschreibt zusammenfassend die Wirkungen des Körpers auf den Arzneistoff und setzt sich als Akronym aus den Begriffen Liberation, Absorption, Distribution,

Metabolismus und Exkretion zusammen. Diese Prozesse können durch Interaktionen beeinflusst werden und die Kenntnis über die pharmakokinetischen Eigenschaften eines Arzneistoffes ist ein wesentlicher Bestandteil für eine sichere und effektive Therapie (vgl. Kirch 2011: 4).

2.2.1 Klinische Pharmakokinetik

Im klinischen Bereich liegt der Fokus auf den folgenden Parametern, um eine optimale Arzneimitteltherapie zu ermöglichen.

- Bioverfügbarkeit

Nach Gabe eines Arzneimittels erreicht ein bestimmter Teil der Dosis den systemischen Kreislauf. Dieser Anteil wird durch die Bioverfügbarkeit beschrieben. Die Art der Applikation ist ein wichtiger Einflussfaktor. Bei einer intravasalen Verabreichung wird eine Bioverfügbarkeit von 100 % angenommen. Nach oraler Gabe ist die Bioverfügbarkeit von bestimmten physikochemischen Eigenschaften des Wirkstoffes, wie dessen Arzneiform, der Molekülgröße und seiner Lipophilie, abhängig. In weiterer Folge sind aktive Transportmechanismen, das Verstoffwechslungsausmaß während der Leberpassage und die Resorption wichtige Faktoren (vgl. Probst und Frey 2007: 19-23).

- Absorptionskonstante

Bei einer Verabreichung, die nicht direkt in die Blutbahn erfolgt, sind für den Blutspiegelverlauf das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Resorption wesentlich. Dieser Parameter ist bei oraler Gabe ebenso von der Formulierung des Arzneimittels abhängig und die Absorptionskonstante hängt von der Eliminations- und Freisetzungskonstante aus dem Magen-Darm-Trakt ab (vgl. Probst und Frey 2007: 19-23).

- Verteilungsvolumen

Das Verteilungsvolumen ist ein arzneistoffspezifischer Wert, der sich aus der Arzneistoffkonzentration im Serum nach einer definierten Dosis ergibt. Es wird auch als scheinbares Verteilungsvolumen bezeichnet, da es ein rein rechnerischer Zusammenhang zwischen Dosis und Serumkonzentration ist. Zusammen mit der Clearance eines Arzneistoffes ist das Verteilungsvolumen für die richtige Dosierung

relevant. Es wird durch die interindividuelle Konstitution wie große Fettdepots oder abweichende Flüssigkeitsräume, wie beispielsweise Ödeme, beeinflusst (vgl. Probst und Frey 2007: 19-23).

- **Clearance**

Die Clearance bezeichnet die Fähigkeit eines Körpers, sich von einem Arzneistoff oder auch körpereigenem Stoff zu befreien. Dies kann beispielsweise durch Metabolisierung in der Leber oder durch Exkretion über die Niere passieren. Interindividuelle Eigenschaften wie das Patient*innenalter, Vorerkrankungen, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sowie die Wechselwirkung mit anderen Medikamenten beeinflussen die Clearance (vgl. Probst und Frey 2007: 19-23).

- **Halbwertszeit und Eliminationskonstante**

Die zur Halbierung einer initialen Arzneistoffkonzentration benötigte Zeit wird durch die Halbwertszeit beschrieben. Zum Erfassen der Geschwindigkeit dieses Vorgangs dient die Eliminationsgeschwindigkeit. Zwischen den beiden Parametern besteht ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang. Ein wichtiger Einfluss für die Halbwertszeit stellen die Clearance und das Verteilungsvolumen dar. Wenn sich beispielsweise das Verteilungsvolumen eines Arzneistoffes durch Aszites vergrößert, kann daraus eine Verlängerung der Halbwertszeit resultieren. Auch durch eine Nierenfunktionseinschränkung kann eine Zunahme der Halbwertszeit entstehen. Diese Effekte können sich bei bestimmten Patient*innengruppen, wie in der Intensivmedizin, addieren und zu einer deutlichen Verlängerung der Halbwertszeit führen (vgl. Probst und Frey 2007: 19-23).

- **Steady-state**

Wenn bei der Verabreichung einer Arzneimitteltherapie die Menge der ersten Dosis zur zweiten Gabe noch nicht vollständig ausgeschieden ist, kommt es zu einer Anreicherung des Arzneistoffes im Organismus. Dieser Vorgang wird als Kumulation bezeichnet. Es kommt zu einem Konzentrationsanstieg bis die zugeführte Menge der Menge entspricht, welche in der gleichen Zeit ausgeschieden wird. Im Normalfall wird dieser Steady-state in vier bis fünf Halbwertszeiten erreicht. Durch eine Initialdosis kann der Zeitraum zum Erreichen des Steady-state verkürzt werden. Die Frage,

wann nach Beginn einer Dauertherapie ein Steady-state erreicht ist, stellt eine wichtige Überlegung in der Therapie dar (vgl. Probst und Frey 2007: 19-23).

2.2.2 Pharmakokinetische Veränderungen älterer Patient*innen

Laut Bevölkerungsprognose 2020 der Statistik Austria entwickelt sich die Bevölkerung in Österreich in Zukunft so weiter, dass ab 2021 der Anteil der unter 20-Jährigen geringer sein wird, als die Personen im Alter von 65 Jahren und mehr. Die Prognose für 2040 sagt ein Wachstum dieser Bevölkerungsgruppe um 48% im Vergleich zum Jahr 2019 voraus. Das starke Bevölkerungswachstum im Pensionsalter ist auf eine voraussichtlich weiterhin ansteigende Lebenserwartung sowie eine stagnierende Geburtenrate zurückzuführen (vgl. Statistik Austria 2020 [a]).

In der Gesundheitsbefragung 2019 der Statistik Austria gaben 91% der Personen im Alter von 75 und mehr Jahren an, ärztlich verordnete Medikamente einzunehmen. Das betrifft in dieser Altersgruppe demnach 9 von 10 Personen. In der Altersgruppe 60 bis unter 75 gaben 77% an, ein verschriebenes Medikament einzunehmen (vgl. Statistik Austria 2020 [b]).

Tabelle 1 Einnahme ärztlich verschriebener Medikamente (vgl. Statistik Austria 2020 [b]).

„Wurden in den letzten beiden Wochen ärztlich verschriebene Medikamente eingenommen?“			
Alter in vollendeten Jahren	Insgesamt in 1.000	JA in %	NEIN in %
Frauen und Männer			
15 bis unter 60	5.240,3	38,8	61,2
15 bis unter 30	1.493,7	25,3	74,7
30 bis unter 45	1.726,4	34,1	65,9
45 bis unter 60	2.020,2	52,9	47,1
60 und mehr	2.177,6	82,3	17,7
60 bis unter 75	1.372,8	77,0	23,0
75 und mehr	804,7	91,2	8,8

Bei der Patientengruppe der über 60-Jährigen treten unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Vergleich zu jüngeren Patient*innen sieben Mal häufiger auf. Dadurch steigt auch das Risiko eines damit verbundenen Krankenhausaufenthaltes um das Zwei- bis Dreifache an. Durch die altersbedingten, physiologischen Veränderungen des Körpers werden auch die Pharmakodynamik und die Pharmakokinetik einzelner Medikamente beeinflusst. Diese Tatsache ist neben Multimorbidität und Polypharmazie ein wesentlicher Aspekt, um Dosierungsanpassungen vorzunehmen und die Wahl des passenden Arzneimittels für ältere Patient*innen zu treffen. Vor allem die Pharmakokinetik ist durch altersbedingte Veränderungen betroffen und die interindividuellen Eigenschaften variieren mehr als bei jüngeren Erkrankten (vgl. Probst und Frey 2007: 26).

- **Absorption – Besonderheiten bei älteren Patient*innen**

Die Absorption eines Arzneistoffes wird durch alterungsbedingte physiologische Veränderungen des Gastrointestinaltrakts beeinflusst. Durch eine reduzierte Magensäuresekretion kommt es zu einer Erhöhung des gastrischen pH-Wertes. Zudem kann eine altersbedingte, reduzierte Durchblutung des Gastrointestinaltrakts als weiterer Aspekt zu einer verminderten Absorption führen. Im Gegensatz kann durch eine verringerte Motilität und Peristaltik eine Erhöhung der Absorption erfolgen. Arzneistoffe die einen hohen First-pass-Effekt aufweisen, können bei älteren Patient*innen eine höhere Absorption aufweisen. Die klinische Relevanz dieser Effekte ist jedoch eher minimal, andere Einflussfaktoren die die Absorption bei älteren Patient*innen verändern könnten wie Schluckbeschwerden, Mangelernährung und Magensonden, sollten ebenfalls beachtet werden (vgl. Wooten 2012: 437-445).

- **Distribution – Besonderheiten bei älteren Patient*innen**

Die Verteilung eines Arzneistoffes, sowie dessen Proteinbindung im Körper, werden durch Alterungsprozesse im Körper beeinflusst. Durch eine reduzierte Albumin Serumkonzentration bei älteren Patient*innen kann es zu einem erhöhten Anteil an freiem Arzneistoff im Körper kommen, wodurch unerwünschte Wirkungen begünstigt werden können. Dieser Effekt wird besonders für Arzneistoffe wichtig, die eine hohe Eiweißbindung aufweisen. Eine weitere Veränderung mit klinischer Relevanz ist ein altersbedingter Muskelschwund, Abnahme des Körperwassers und eine Erhöhung

des Fettanteils. Durch diese differente Gewebezusammensetzung kann die Verteilung des Arzneistoffes in die unterschiedlichen Kompartimente beeinflusst werden. Vor allem bei besonders lipophilen Medikamenten ist dieser Aspekt zu beachten (vgl. Wooten 2012: 437-445).

- **Metabolismus – Besonderheiten bei älteren Patient*innen**

Die Leber spielt eine wichtige Rolle für die Metabolisierung. Durch physiologische Alterungsprozesse kann es zur Abnahme der Lebermasse und der Durchblutung kommen. Diese Veränderungen sind sehr variabel und für die Auswirkungen auf die Metabolisierungsaktivität gibt es keine einheitlichen Empfehlungen, jedoch sollte ein möglicher Effekt bei hepatisch verstoffwechselten Arzneistoffen berücksichtigt werden (vgl. Wooten 2012: 437-445).

- **Elimination – Besonderheiten bei älteren Patient*innen**

Die Elimination von Arzneistoffen findet vorwiegend renal statt. Der Alterungsprozess des Organismus führt zu einer verringerten Durchblutung der Niere, einer Abnahme der Nierenmasse sowie einer Verminderungen in Größe und Funktion der Nephrone. Die Nierenfunktion wird durch die Kreatinin-Clearance und die glomeruläre Filtrationsrate beschrieben. Durch eine eingeschränkte Nierenfunktion kommt es zu einer verlangsamten Elimination vieler Arzneistoffe. Wenn die Nierenfunktion nachlässt, verlängert sich die Halbwertszeit vieler Medikamente die renal ausgeschieden werden. Es müssen Dosisanpassungen für eine sichere und effektive Therapie vorgenommen werden (vgl. Wooten 2012: 437-445).

2.3 Polypharmazie

Für den Begriff „Polypharmazie“ liegt keine einheitliche Definition vor, eine der gebräuchlichsten Erklärungen definiert die Polypharmazie als tägliche Einnahme von fünf oder mehr Arzneimitteln (vgl. Masnoon et al. 2017).

Neben der Definition der Polypharmazie durch die Anzahl der täglich einzunehmenden Medikamente kommt es auch zu Erklärungen der Begrifflichkeit durch Medikationen, die als unangebracht zu werten sind oder nicht zur Diagnose passen. Vor allem bei älteren Patient*innen, die oft an multiplen Erkrankungen

leiden, zu unerwünschten Nebenwirkungen, Interaktionen zwischen den verschiedenen Arzneistoffen und falschen Dosierungen. Der Populationsanteil der älteren Bevölkerung ist steigend und dies führt zu einer größer werdenden Belastung des Gesundheitssystems durch Hospitalisierungen, zurückzuführen auf unangemessene Multimedikation. Um Polypharmazie korrekt zu reduzieren und Patient*innen optimal zu beraten, wird Zeit und genaues Monitoring benötigt. Um den komplexen Prozess der Medikationsreduktion angemessen vorzunehmen, gibt es Hilfestellungen, in Form von klinischen „Tools“ (vgl. Bushardt et al. 2008).

2.4 Unerwünschte Nebenwirkungen in der Pharmakotherapie

2.4.1 „adverse drug reactions“ – Unerwünschte Nebenwirkungen

Unter einer unerwünschten Nebenwirkung – im Englischen „adverse drug reaction“ – versteht man jede nicht gewünschte Wirkung, die neben dem eigentlichen therapeutischen Effekt eines Arzneistoffes auftritt. Die unerwünschten Nebenwirkungen eines Medikaments sind ein zu beachtender Morbiditäts- und Mortalitätsverursacher. Das Auftreten der „Adverse Drug Reactions“ kann durch Multimedikation, Alter, Geschlecht, interkurrente Erkrankungen, Ethnie und genetische Polymorphismen beeinflusst werden. Durch eine Einteilung nach „*Rawlins und Thompson*“ kann man zwischen Typ-A-Reaktionen – augmentierte Reaktionen – und Typ-B-Reaktionen – bizzare Reaktionen – unterscheiden. Diese Klassifikation ist noch heute in Gebrauch und wurde um weitere Typen ergänzt. Die Reaktionen des Typ A werden im Normalfall durch einen überschießenden pharmakologischen Effekt des Arzneistoffes ausgelöst und sind dosisabhängig. Diese Reaktionen können interindividuell stark schwanken und sind eine wichtige Morbiditätsursache. Typ-B-Reaktionen stehen nicht im Zusammenhang mit der therapeutischen Wirkung eines Arzneistoffes und sind unvorhersehbar. Diese Reaktionen sind selten und dosisunabhängig. Die Folgen der Nebenwirkungen haben häufig einen schweren Ausgang und stellen einen Mortalitätsfaktor dar. Um die, den Typ-B-Reaktionen zu Grunde liegenden Mechanismen zu verstehen, gibt es bei einigen Reaktionen eine Herleitung über genetische Ursachen für abnormale Reaktionen (vgl. Lee und Thomas 2003: 33-46).

2.4.2 Pharmakovigilanz

Die WHO charakterisiert die Pharmakovigilanz durch die Erkennung und das Verständnis von unerwünschten Nebenwirkungen und arzneimittelbedingten Problemen, sowie deren Abwendung (vgl. World Health Organization o.J.).

In der Fachinformation eines Medikamentes werden bereits erkannte, unerwünschte Arzneimittelwirkungen dokumentiert. Nebenwirkungen, siehe 2.4.2, die mit einer geringeren Häufigkeit auftreten, werden zum Teil erst bekannt, wenn das Arzneimittel bereits am Markt ist und eine häufige Anwendung stattfindet. Die Apotheker*innen-Rolle ist in dieser Hinsicht eine Schlüsselposition, um neben der Qualitätskontrolle, durch eine Beobachtung der ärztlich verordneten Medikamente und der Selbstmedikation, Arzneimittelmisbrauch, mögliche Nebenwirkungen und Medikationsfehler zu erkennen. Im klinischen Bereich können Pharmazeut*innen diese Tätigkeit weiter vertiefen und durch Medikamentenprofile weitere Hinweise auf unerwünschte Wirkungen erfassen. Die Synergie zwischen medizinischer und pharmazeutischer Wissenschaft kann einen großen Beitrag zur Arzneimittelsicherheit, Therapieoptimierung und Kostensenkung im Gesundheitssystem liefern (vgl. Österreichische Apothekerkammer o.J. [a]).

2.4.3 Vorhersehbarkeit und Vermeidbarkeit von unerwünschten Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen eines Arzneimittels können durch verschiedenste Ursachen ausgelöst werden. Um möglichst viele dieser Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen und bestenfalls vermeiden zu können, ist die Berücksichtigung bestimmter Parameter ausschlaggebend:

- bereits anamnestisch bekannte Arzneimittelallergien
- Eingeschränkte Organfunktionen
- Genetik
- Polypharmazie
- Patientenalter
- Geschlecht

Eine Beachtung dieser Aspekte ist für die Vermeidung unerwünschter Effekte wichtig, um das erhöhte Risiko verschiedener Patient*innengruppen und einzelner Erkrankter zu kontrollieren (vgl. Brouwers und Taxis 2007: 108).

2.5 Medikamentenmonitoring

In der Handlungsempfehlung „*Medikamentenmonitoring*“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin ist eine Notwendigkeit des Monitorings für Medikamente, die ein bestimmtes Risikopotential für präklinische oder biopharmazeutische Ereignisse aufweisen, beschrieben, um arzneimittelbedingte Schädigungen von Organen zu verhindern. Die regelmäßige Erfassung klinischer Symptome, technischer und laborchemischer Parameter, ist wichtig, um unerwünschte Arzneimittelwirkungen rechtzeitig zu erkennen, um durch Medikationsänderungen Folgeschäden vorzubeugen. Durch arzneimittelbedingte Organschäden kann es zu Hospitalisierungen, dauerhaften Schäden, Behinderungen oder zum frühzeitigen Tod kommen. Vor allem klinische-anamnestische Parameter sind neben labortechnischen Werten wichtig, um unerwünschte Wirkungen frühzeitig zu erkennen. In einigen Fachinformationen finden sich, besonders für Langzeittherapien, Empfehlungen für entsprechende Laborkontrollen. Spontane Befragungen von Allgemeinmediziner*innen ergeben hier, dass viele der Empfehlungen nicht bekannt oder praktikabel sind. Derzeit gibt es noch kein systematisches, flächendeckendes Programm für regelmäßige Kontrolluntersuchungen. Bei möglichen Kontrollschemen ist es ebenso wichtig, die Patient*innen in den Vordergrund zu stellen und vor Überdiagnostik, falscher Beunruhigung und nicht gerechtfertigten Untersuchungen zu schützen (vgl. Mainz 2013).

2.6 Pharmakogenetik - Pharmakogenomik

Die Wirksamkeit eines Medikamentes sowie dessen mögliche, unerwünschte Nebenwirkungen können bei bestimmten Arzneistoffen in Abhängigkeit der genetischen Konstitution der behandelten Person stehen. Wissenschaftlich wird diese Interaktion und die daraus resultierende Bedeutung in den Disziplinen der Pharmakogenetik und der Pharmakogenomik untersucht. Die subtile Abgrenzung der

beiden Begrifflichkeiten kann durch die traditionelle Terminologie der Onkologie vorgenommen werden. In der Pharmakogenetik liegt der Hauptfokus auf einzelnen Genen. Durch spezifische, genetische Varianten können die Wirksamkeit und potenzielle Nebenwirkungen individuell beeinflusst werden. Eine pharmakogenetische Analyse bietet einerseits eine Anpassungsmöglichkeit der Dosierung, um eine optimierte Behandlung zu ermöglichen, andererseits kann es in wenigen Fällen auch zu einem vollkommenen Ausschluss bestimmter Arzneistoffe für einzelne Patient*innen kommen. In der schwer abzugrenzenden Pharmakogenomik wird hingegen das gesamte Erbgut erfasst. Die pharmakogenomische Analyse bietet grundlegende Empfehlungen, welches Medikament für die Therapie eines bestimmten Krankheitsbildes, beispielsweise Tumore, benutzt werden sollte (vgl. Zschocke 2018: 127-135).

3 Methodik – Aufbau der Recherche

3.1 Auswahl der Arzneistoffe

Die Auswahl der Arzneistoffe erfolgte primär aufgrund der Verbrauchsdaten der Klinik Hietzing des Wiener Gesundheitsverbundes. Durch dieses Auswahlverfahren wurden die Arzneistoffe Amoxicillin, Furosemid, Metamizol, Nadroparin und Pantoprazol gewählt. Aufgrund des Anratens durch die Expertise der klinisch tätigen Pharmazeut*innen der Anstaltsapotheke wurden ebenfalls die Arzneistoffe Carbamazepin und Dexamethason ausgewählt.

3.2 Aufbau der Informationsgenerierung

Der Fokus der Recherche liegt auf der Generierung von relevanten Informationen zu den ausgewählten Arzneistoffen, die besonders im klinischen Alltag Beachtung finden. Beispielsweise sind hier Angaben für Patient*innen interessant, die unter eingeschränkten Organfunktionen leiden oder altersbedingte, körperliche Veränderungen aufweisen. Auch Hinweise zu möglichen unerwünschten Nebenwirkungen und Anhaltspunkte zu deren Verlauf und Monitoring sind von Relevanz. Ebenso steht die Angabe und Formulierung von pharmakogenetischen Informationen, insbesondere in der entsprechenden Fachinformation, im Vordergrund.

Vor dem Arbeitsbeginn wurden Kinder, Schwangerschaft, Stillzeit und schwere Nieren- und Leberfunktionsstörungen aus der Recherche ausgenommen, da in diesen Fällen gesonderte Richtlinien Berücksichtigung finden müssen.

Auf der Internetseite der österreichischen Apothekerkammer wird Folgendes beschrieben: „Die Fachinformation ist die Basisinformation für die Angehörigen der Gesundheitsberufe über den sicheren und effektiven Gebrauch der jeweiligen Arzneyspezialität“ (Österreichische Apothekerkammer o.J. [b]).

Als Grundlage und Ausgangspunkt der Recherchearbeit wurden die Fachinformationen, die über den Zugang der Klinik Hietzing vom Programm Medis®

bezogen wurden, bestimmter Medikamente mit den ausgewählten Arzneistoffen herangezogen:

- Amoxicillin/Clavulansäure: Curam® intravenös 2000mg/200 mg-Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, Xiclav® 625 mg-Filmtabletten
- Carbamazepin: Tegretol retard 200 mg Filmtabletten
- Dexamethason: Dexamethason HCS® 4 mg Tabletten
- Furosemid: Lasix® 20mg/2 ml-Ampullen, Lasix® 40 mg-Tabletten, Lasix® retard 30 mg-Kapseln
- Metamizol-Natrium: Novalgin® 2,5 g-Ampullen, Novalgin® Filmtabletten
- Nadroparin-Calcium: Fraxiparin® Fertigspritze
- Pantoprazol: Pantoloc® 40 mg-Trockenstechampulle, Pantoloc® 20mg-Filmtabletten

Der Aufbau der Recherche stützt sich auf klinisch relevanten Datenbanken und die Verfügbarkeit derer in der Anstaltsapotheke der Klinik Hietzing. Die folgende Übersicht verdeutlicht den Ablauf der Informationssammlung und soll die Vorgehensweise veranschaulichen:

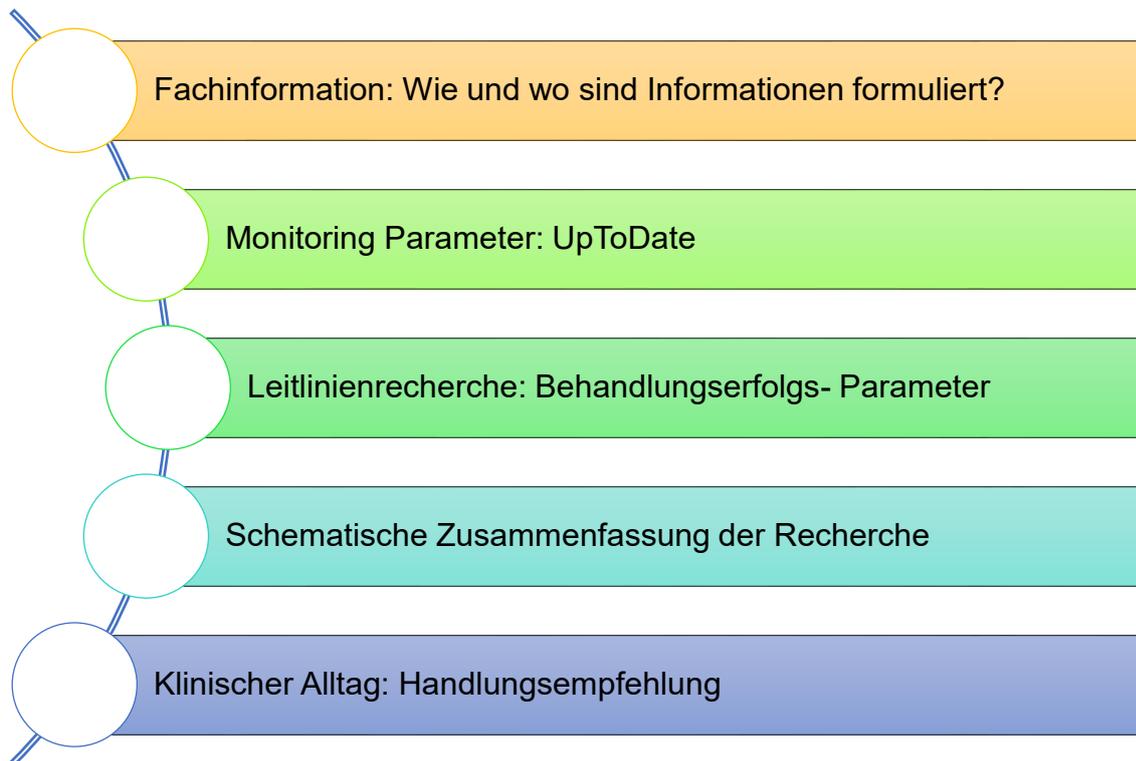


Abbildung 1 Aufbau der Recherche

3.3 Fachinformation

Die Fachinformation eines Medikamentes soll Informationen für Ärzt*innen und Apotheker*innen liefern, aber auch das Haftungsrisiko für Pharmafirmen ist ein wichtiger Aspekt. Im Falle von Behandlungsfehlern haben Fachinformationen eine haftungsrechtliche Bedeutung und Abweichungen in der Therapie sind nur in Ausnahmefällen möglich. Etwaige andere Entscheidungen müssen immer durch den aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft fundiert sein. Durch die rechtliche Relevanz des Inhalts stellt sich die Frage, welcher Aspekt in den Fachinformationen überwiegt und wie hoch der Fokus auf klinische Relevanz und übersichtlicher Aufbereitung der Informationen ist. Eine gewisse Problematik entsteht durch widersprüchliche Formulierungen, unübersichtliche Darstellungen, missverständliche Ausdrücke und fehlende Aktualisierungen. Für eine hohe Arzneimitteltherapiesicherheit sollte die Fachinformation Ärzt*innen und Pharmazeut*innen die Möglichkeit einer schnellzugänglichen und umfangreichen Informationsquelle bieten (vgl. Geisslinger und Menzel 2017: 4-6).

3.3.1 Aufbau einer Fachinformation

Die Fachinformationsverordnung stellt die Grundlage für den Aufbau einer Fachinformation dar. In dieser wird auch auf im Internet zugängliche Vorlagen auf der Homepage des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) verwiesen. Die Fachinformation muss sich an die Reihenfolge der Verordnung halten. Nur aus Gründen der Arzneimittelsicherheit oder zum Erhalt des Standes der Wissenschaft kann in Einzelfällen von den Vorlagen des BASG abgewichen werden, eine solche Abweichung erfordert eine Begründung (vgl. Bundesministerin für Gesundheit, Familie und Jugend 2008).

Unter dem Punkt „*Klinische Angaben*“ werden die, für die Recherche der Arbeit relevanten Kapitel und deren Vorgaben zu Inhalt und Informationen beschrieben (vgl. Bundesministerin für Gesundheit, Familie und Jugend 2008).

- Anwendungsgebiet

Eine wichtige Information, die unter diesem Punkt angeführt wird, ist die Angabe darüber, inwieweit die Anwendung des Arzneistoffes unter Berücksichtigung einer Nutzen-Risiko-Abwägung vertretbar ist. Das mögliche Nebenwirkungsrisiko im Vergleich zu anderen Behandlungsmöglichkeiten nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft wird hier genannt (vgl. Bundesministerin für Gesundheit, Familie und Jugend 2008).

- Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Angaben zu Besonderheiten der Dosierung bestimmter Patient*innengruppen mit besonderen Zuständen oder Funktionsstörungen sind unter diesem Punkt angeführt. Auch Maßnahmen zur Vermeidung von möglichen Nebenwirkungen können hier angegeben sein (vgl. Bundesministerin für Gesundheit, Familie und Jugend 2008).

- Gegenanzeigen

Die angeführten Informationen sollen unter der Berücksichtigung bestimmter Verbrauchsgruppen mit besonderen Zuständen oder Funktionsstörungen sowie andere therapeutische, diagnostische oder prophylaktische Maßnahmen erfolgen (vgl. Bundesministerin für Gesundheit, Familie und Jugend 2008).

- **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Dieser Punkt beinhaltet die Angaben von besonderen Warnungen einschließlich schwerwiegender, unerwünschter Wirkungen und Folgen. Er beinhaltet neben Angaben zu Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung unerwünschter Ereignisse auch den Hinweis auf eine Berücksichtigung bestimmter Verbrauchsgruppen, besonderer Zustände und Funktionseinschränkungen (vgl. Bundesministerin für Gesundheit, Familie und Jugend 2008).

- **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen**

Neben den breiten Angaben zum Wechselwirkungsspektrum wird auch eine Angabe für eine Wechselwirkung und den Einfluss dieser auf Laborwerte und andere klinische Werte, sofern sie für eine sichere Anwendung erforderlich sind, genannt (vgl. Bundesministerin für Gesundheit, Familie und Jugend 2008).

- **Nebenwirkungen**

Neben verschiedenen Angaben zu Nebenwirkungen wird die Abhängigkeit einer Nebenwirkung von der Dosierung angeführt und der Hinweis auf besondere Verbrauchergruppen, besondere Zustände und Funktionsstörungen ist angeführt (vgl. Bundesministerin für Gesundheit, Familie und Jugend 2008).

Der Punkt *Pharmakologische Eigenschaften* beinhaltet genaue Angaben zu den pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften des Arzneistoffes in den entsprechenden Unterpunkten (vgl. Bundesministerin für Gesundheit, Familie und Jugend 2008).

- **pharmakokinetische Eigenschaften**

Neben allgemeinen Angaben über Absorption, Distribution, Metabolisierung und Elimination, sind Angaben von Merkmalen der Verbrauchergruppe im Zusammenhang mit Begleitumständen der Behandlung sowie Zusammenhänge zwischen Plasma/Blutkonzentration und der therapeutischen Wirkung und Nebenwirkungen angeführt (vgl. Bundesministerin für Gesundheit, Familie und Jugend 2008).

Durch die Angaben in der Fachinformationsverordnung ist eine mögliche Verteilung zusammenhängender Informationen auf die verschiedenen Unterpunkte erkennbar. Für Angaben zu bestimmten Verbrauchsgruppen mit besonderen Umständen oder Funktionsstörungen sind zusammenfassend folgende Punkte relevant (vgl. Bundesministerin für Gesundheit, Familie und Jugend 2008):



Abbildung 2 Angabeart von Information zu Verbrauchsgruppen mit besonderen Umständen oder Funktionsstörungen in der Fachinformation (vgl. Bundesministerin für Gesundheit, Familie und Jugend 2008).

Die Umschreibung „Verbrauchsgruppen mit besonderen Umständen oder Funktionsstörungen“ wird in der Fachinformationsverordnung nicht weiter definiert und lässt dadurch einen gewissen Interpretationsspielraum offen, welche Patient*innengruppen hier genau betroffen sind. Da hier eine klare Definierung fehlt, kann nur sinngemäß geschlussfolgert werden, Es werden hier keine genauen Anhaltspunkte oder weiterführende Informationen zu diesen Patient*innengruppen beschrieben, wodurch für Fachinformationen keine einheitlichen Vorgaben zur Nennung oder Beachtung von möglichen, betroffenen Patient*innengruppen vorliegen. Auch gibt es keinen Verweis, zu weiteren Informationsquellen zu diesem Bereich.

3.4 Analyse der bearbeiteten Fachinformationen

Die ausgewählten Fachinformationen wurden auf Angabe von pharmakokinetischen Informationen (basierend auf dem LADME – Modell, siehe Kapitel 2.2) sowie zu bizzaren Nebenwirkungen durchlesen. Zusätzlich wurden Informationen zur Pharmakogenetik in die Informationsgenerierung miteinbezogen. Angaben, die sich auf die Pharmakokinetik einzelner Patient*innen auswirken und die Wirkung beeinträchtigen sowie mögliche unerwünschte Wirkungen auslösen, wurden mit Augenmerk auf den Angabeort und auf unterschiedliche Schreibweisen sowie widersprüchliche Angaben, aufgegriffen.

Nach abgeschlossener Informationssammlung wurde eine Einteilung der gefundenen pharmakokinetischen Informationen nach den Kategorien des LADME-Modells vorgenommen Die Angaben zu den LADME-Kategorien erfolgten in folgenden Kapiteln:

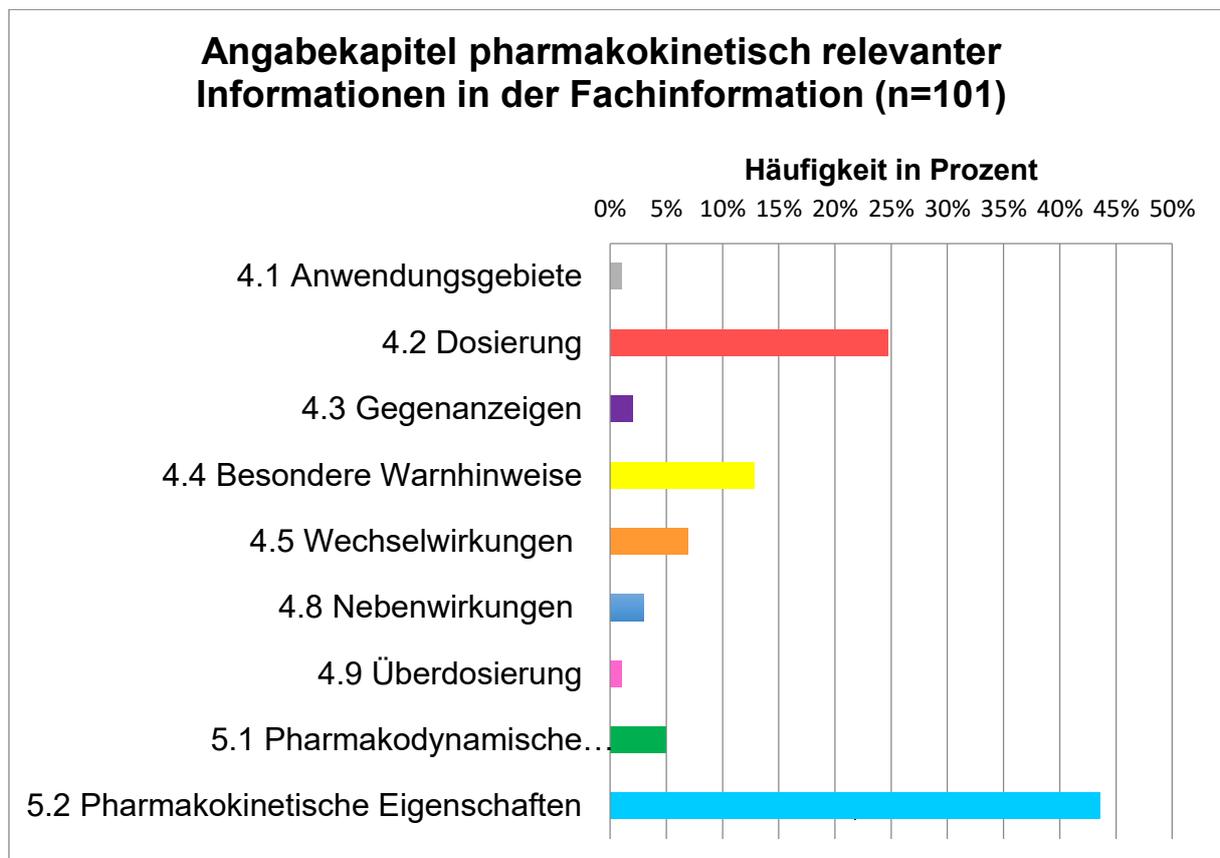


Abbildung 3 Angabekapitel pharmakokinetisch relevanter Informationen in der Fachinformation

Kategorisierung der Informationen nach L A D M E

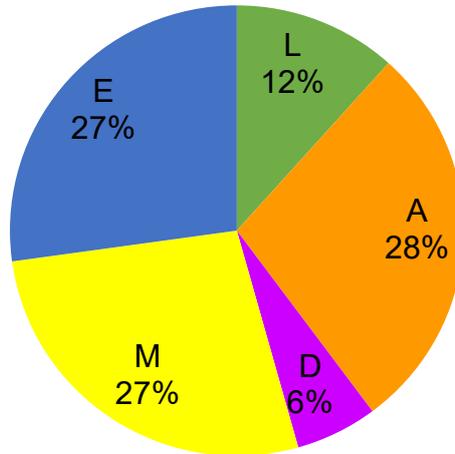


Abbildung 4 Kategorisierung der Informationen nach LADME

Durch die Analyse und Durchsicht der verschiedenen Fachinformationen, lässt sich eine Aufteilung der Informationen mit pharmakokinetischer Relevanz auf die verschiedenen Kapitel erkennen. Neben dem Punkt „5.2 *Pharmakokinetische Eigenschaften*“, sind besonders unter den Punkten „4.2 *Dosierung*“ und „4.4 *Besondere Warnhinweise*“, ebenso entsprechende Angaben zu finden (vgl. Bundesministerin für Gesundheit, Familie und Jugend 2008).

Diese Verteilung der Informationen lässt sich auch mit den Angaben zum Aufbau einer Fachinformation aus der Fachinformationsverordnung vergleichen, dort werden bei den entsprechenden Kapiteln immer Verbrauchsgruppen mit besonderen Umständen oder Funktionsstörungen als zu berücksichtigender Punkt angeführt (vgl. Bundesministerin für Gesundheit, Familie und Jugend 2008).

3.5 Mögliche Problematiken im klinischen Alltag bei der Informationssuche in der Fachinformation

Durch die Aufteilung von verschiedenen, zusammenhängenden Aspekten einer bestimmten Thematik auf unterschiedliche Kapitel der Fachinformation kann es im klinischen Alltag, besonders in Kombination mit einem Zeitfaktor, zu einer

erschweren Informationsgenerierung kommen. Durch Angaben, die sich beispielsweise auf eine bestimmte Patient*innengruppe beziehen, aber unter unterschiedlichen Punkten mit verschiedenen Formulierungen stehen, erhöht sich die zu investierende Zeit in das Lesen der Fachinformation und eine mögliche Fehlerquelle resultiert. Neben der Aufteilung der Informationen auf verschiedene Kapitel, kann, durch die Verwendung unterschiedlicher Synonyme für dieselbe Begrifflichkeit, eine zusätzlich erschwerte Informationssuche entstehen.

Die Bedeutung der Semantik bei der Informationsgenerierung im medizinischen und pharmazeutischen Bereich ist ein diskutiertes Thema. Auch im Zusammenhang mit anderen Informationsquellen, wie der Allergiechecksoftware eMedic®, ist die Anwendung von semantischen Suchalgorithmen wichtig. Hier erfolgt durch eine Fehlertoleranz eine richtige Codierung von falschen Begriffen (vgl. Mikula 2012).

Durch die folgenden, angeführten Beispiele werden die beschriebenen Fehlerquellen an den, als Basis verwendeten, Fachinformationen veranschaulicht und erläutert:

- **Metamizol-Natrium: Fachinformation Novalgin® 2,5 g-Ampullen (Stand der Information: Juni 2019) am Beispiel der Angaben zu einer Agranulozytose**

Die Informationen zur unerwünschten, Metamizol-induzierten Agranulozytose sind in der Fachinformation auf drei Kapitel aufgeteilt: „4.3 Gegenanzeigen“, „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und „4.8 Nebenwirkungen“. Unter „4.3“ erfolgt die Nennung einer Gegenanzeige der Therapie mit dem Arzneistoff bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und andere Pyrazolone sowie Pyrazolidine mit dem Hinweis auf Patient*innen, die bereits mit einer Agranulozytose nach Anwendung dieser Substanzen reagiert haben. Diese Information stellt einen Hinweis für die Patient*innenbefragung und die zugehörige Krankengeschichte dar (vgl. Fachinformation Novalgin® 2,5 g-Ampullen 2019).

Nachfolgend finden sich die nächsten Angaben unter „4.4“ mit der eigenen Unterüberschrift „Agranulozytose“. Die Agranulozytose wird als Vorfall mit einem

immunoallergischen Ursprung beschrieben, mit einer Mindestdauer von einer Woche. Eine Agranulozytose ist eine seltene, lebensbedrohliche Reaktion, die auch tödlich sein kann. Wichtig ist die Angabe, dass eine Agranulozytose nicht dosisabhängig ist und zu jedem Zeitpunkt auftreten kann. Des Weiteren enthält dieser Punkt die Information, dass Patient*innen anzuweisen sind, ärztliche Betreuung aufzusuchen, wenn folgende Symptome auftreten: unerwartete Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Fieber, das nicht abklingt oder neu auftritt sowie schmerzhafte Schleimhautveränderungen im Mund-, Nasen- und Rachenbereich. Bei diesen Symptomen muss die Anwendung von Novalgin® sofort abgebrochen werden und eine Kontrolle des Blutbildes (einschließlich Differenzialblutbild) erfolgen, bis eine Normalisierung der Werte eintritt. Eine wichtige Angabe erfolgt außerdem dazu, dass mit dem Behandlungsabbruch nicht bis zur Vorlage des Blutbildes gewartet werden darf. Ein Hinweis auf das Erfordernis von regelmäßigen Blutbildkontrollen bei längerer Novalgin®-Therapie ist ebenfalls angeführt (vgl. Fachinformation Novalgin® 2,5 g-Ampullen 2019).

Im Kapitel „4.8“ wird die Agranulozytose zuerst in der tabellarischen Übersicht zu den Häufigkeiten der möglichen Nebenwirkungen mit einer nicht bekannten Häufigkeit genannt. Unter der Tabelle erfolgt nochmals die Angabe, dass eine Agranulozytose, neben anderen genannten Nebenwirkungen, vermutlich immunologisch bedingt ist. Ein wichtiger Hinweis, dass das Risiko einer Agranulozytose möglicherweise erhöht sein kann, wenn die Anwendung länger als eine Woche erfolgt, wird im direkten Anschluss angegeben. Folgende Symptome werden zusätzlich angegeben: hohes Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen, Schluckbeschwerden sowie Entzündung im Mund-, Nasen-, Rachen- und Genital- oder Analbereich. Die Angabe, dass bei Patient*innen, die gleichzeitig Antibiotika erhalten, die Anzeichen nur minimal sein können, steht im Anschluss. Weitere Angaben zu Veränderungen des Blutbildes werden ebenfalls angeführt (vgl. Fachinformation Novalgin® 2,5 g-Ampullen 2019).

Um eine möglichst optimale Patient*innenbehandlung zu ermöglichen, ist eine Kombination der Information aus allen drei genannten Kapiteln wesentlich. Die Angaben ergänzen einander und es sollte auf kein Kapitel bei der Generierung der Information verzichtet werden. Besonders wichtig ist, dass die unter Punkt „4.4“ genannte Information „zum sofortigen Behandlungsabbruch ohne Warten auf das

Blutbild“ nicht unter „4.8“ genannt wird. Unter Punkt „4.8“ werden die möglichen Symptome einer Agranulozytose genau beschrieben, die wörtlich beschriebene Verschlechterung des Allgemeinzustandes wie unter „4.4“ fehlt hier. Unter Punkt „4.8“ wird ebenfalls angegeben, dass Patient*innen bei gleichzeitiger Antibiotika-Einnahme nur minimale Symptome aufweisen können, jedoch wird hier nicht weiter ergründet warum. Während unter „4.4“ regelmäßige Blutbildkontrollen, auch bei längerfristigen Novalgin®-Einnahmen genannt werden, wird unter Punkt „4.8“ ergänzend genauer auf die Veränderungen des Blutbildes eingegangen. Nur durch eine Kombination der Informationen beider Punkte kommt es zu einer optimalen Erfassung der beachtenswerten Angaben eine Agranulozytose. Unter Punkt „4.4“ wird ebenfalls auf Punkt „4.8“ verwiesen, umgekehrt jedoch nicht (vgl. Fachinformation Novalgin® 2,5g-Ampullen 2019).

- Pantoprazol: Fachinformation Pantoloc® 40 mg-Trockenstechampulle (Stand der Information: September 2019) am Beispiel der Angaben zum Einfluss des CYP2C19 – Metabolismus

Die Angaben in Zusammenhang mit CYP2C19 erfolgen in der Fachinformation in den Kapiteln „4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ sowie unter „5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften“. Die Angaben im Kapitel „4.5“ unter der Unterüberschrift „*Andere Interaktionsstudien*“ beschreiben, neben der Bedeutung von CYP2C19 im Metabolisierungsweg als Bestandteil des Cytochrom P450 Enzymsystems, Interaktionsstudien mit anderen Arzneistoffen. Die Beschreibung einer Interaktionsstudie mit Arzneimitteln, die über das gleiche Enzymsystem metabolisiert werden, wie beispielsweise Carbamazepin, Diazepam, Nifedipin, Glibenclamid und orale Kontrazeptiva, kann keine klinisch bedeutsame Wechselwirkung nachweisen. Im folgenden Satz wird trotzdem hinzugefügt, dass eine Wechselwirkung von Pantoprazol mit Arzneistoffen, die über das gleiche Enzymsystem abgebaut werden, nicht ausgeschlossen werden kann. Hier wird die Angabe der vorab beschriebenen Interaktionsstudie in Frage gestellt und ein Widerspruch entsteht. Anschließend werden weitere Interaktionsstudien genannt, in denen es keine Wechselwirkungen mit Pantoprazol gab (vgl. Fachinformation Pantoloc® 40 mg-Trockenstechampulle 2019).

Bei Arzneistoffen die als CYP2C19 Inhibitor oder Induktor agieren, folgt der Hinweis, dass die systemische Belastung mit Pantoprazol durch CYP2C19 Inhibitoren, wie beispielsweise Fluvoxamin, erhöht werden kann. Eine Empfehlung für eine mögliche Anpassung der Dosierung von Pantoprazol für Patient*innen mit einer eingeschränkten Leberfunktion erfolgt. Ebenfalls werden Enzyminduktoren, die CYP2C19 und CYP3A4 beeinflussen können, wie beispielsweise Rifampicin und Johanniskraut, mit einem möglichen Effekt auf die Plasma-Konzentration von Protonenpumpeninhibitoren genannt (vgl. Fachinformation Pantoloc® 40 mg-Trockenstechampulle 2019).

Im Kapitel „5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften“ findet sich, neben einer Beschreibung der Metabolisierung einschließlich der Demethylierung durch CYP2C19 unter der Unterüberschrift Biotransformation, der Unterpunkt Besondere Patientengruppen sowie die Angabe „poor metabolizer“ (=langsame Verstoffwechsler). Unter diesem Punkt ist die Angabe enthalten, dass etwa 3% der europäischen Bevölkerung an einem funktionellen CYP2C19 Enzymmangel leidet. Zu dieser Patient*innengruppe wird angeführt, dass die Metabolisierung hier wahrscheinlich hauptsächlich über CYP3A4 verläuft. Nach einer einmaligen Gabe von 40mg Pantoprazol ist die mittlere AUC - area under the curve - ungefähr um das Sechsfache höher als bei Personen mit intakter Enzymaktivität. Die mittlere maximale Plasmakonzentration ist dadurch um 60% erhöht, jedoch folgt die Angabe, dass diese Ergebnisse keine Auswirkung auf die Dosierung von Pantoprazol haben (vgl. Fachinformation Pantoloc® 40 mg-Trockenstechampulle 2019).

Um die Informationen zur Rolle von CYP2C19 in Bezug auf den Pantoprazol-Metabolismus schlüssig darzulegen, muss ein Vergleich der Informationen unter den genannten Punkten erfolgen. Zum einen erfolgt ein Hinweis, dass es zu einer systemischen Belastung mit Pantoprazol kommen kann, wenn gleichzeitig CYP2C19 – Inhibitoren eingenommen werden, zum anderen wird langsamen CYP2C19 Verstoffwechsler*innen keine klinische Relevanz zugesprochen. Um eine sichere und schlüssige Informationsaneignung aus der Fachinformation zu gewährleisten, wäre es von Vorteil, vorgehend beschriebene Informationen aufeinander abzustimmen, um widersprüchliche Aussagen, die zu Unklarheiten führen könnten, zu vermeiden. Eine andere Möglichkeit wäre es, die Informationen nochmals gesammelt unter einem

eigenen Punkt zu nennen, so können die Leser*innen die Angaben sofort vergleichen und schneller erfassen (vgl. Fachinformation Pantoloc® 40 mg-Trockenstechampulle 2019).

- **Furosemid: Fachinformation Lasix® 40 mg-Tabletten (Stand der Information: Oktober 2017) am Beispiel der Angaben zu Elektrolytstörungen zuzüglich der Verwendung unterschiedlicher Synonyme**

Die Informationen zum Einfluss und der Beeinflussung von Elektrolyten im Zusammenhang mit einer Furosemid – Anwendung sind in der entsprechenden Fachinformation auf die Kapitel „4.3 Gegenanzeigen“, „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, „4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“, „4.8 Nebenwirkungen“ und „5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften“ verteilt. Unter „4.3“ werden als Gegenanzeigen schwere Hyponatriämie und schwere Hypokaliämie, hier erfolgt zusätzlich ein Verweis auf Abschnitt „4.8“, genannt. Im Abschnitt „4.4“ erfolgt der Hinweis auf eine regelmäßige Kontrolle der Serumelektrolyte, insbesondere Kalium, Natrium und Kalzium, sowie auf eine enge Überwachung auf Patient*innen mit einem erhöhten Risiko für Elektrolytstörungen. Ebenso wird angegeben, dass wesentliche Elektrolytstörungen behandelt werden müssen, auch wenn die Behandlung mit Furosemid dafür zeitweilig eingestellt werden muss. Separat erfolgt hier der Hinweis auf die Auswirkung eines ausgeprägten Natriummangels, der die Glomerulumfiltrationsrate und somit die diuretische Wirkung beeinträchtigt. Durch einen Ausgleich kann die Wirkung von Lasix® gefördert werden. Weiter unten im Absatz wird auf eine mögliche Hypokaliämie durch eine Furosemid-Behandlung hingewiesen, die durch eine kaliumreiche Kost ausgeglichen werden kann. Im Kapitel „4.5“ unter dem Unterpunkt *Elektrolytstörungen* erfolgen die Angaben zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen, die zu Kaliumverlust/Hypokaliämie und Hypomagnesiämie führen können. Am Ende des Punktes wird beschrieben, dass manche Elektrolytstörungen die Toxizität bestimmter Wirkstoffe verstärkt können. Im Abschnitt „4.8 Nebenwirkungen“ werden Elektrolytstörungen als häufigste unerwünschte Nebenwirkung, neben weiteren Beispielen, genannt. Auch in der

tabellarischen Übersicht werden Elektrolytstörungen unter der der Kategorie „sehr häufig“ angeführt. Hyponatriämie und Hypochlorämie werden in der Tabelle extra unter der Kategorie „häufig“ genannt. Hypokalzämie und Hypomagnesiämie werden auch separat in der Häufigkeitskategorie „nicht bekannt“ angeführt. Im Kapitel „5.1“ werden der Funktionsmechanismus von Furosemid und der Zusammenhang mit der Elektrolytausscheidung beschrieben (vgl. Fachinformation Lasix® 40 mg-Tabletten 2017).

Am Beispiel der Elektrolytthematik in der Lasix® Fachinformation ist, neben der Aufteilung der Informationen auf fünf unterschiedliche Kapitel, vor allem die Auswahl der verwendeten Begrifflichkeiten von Relevanz. Neben dem Wort Elektrolytstörung wird auch individuelle auf die unterschiedlichen Elektrolyte eingegangen. Hier lässt sich keine einheitliche Auswahl der Begriffe erkennen. Neben Hypokaliämie wird das Wort Kaliumverlust verwendet. Bei Hyponatriämie wird zusätzlich das Wort Natriummangel verwendet. Vor allem für eine schnelle Informationssuche, gegebenenfalls über eine Suchfunktion, kann es dadurch zu einer unvollständigen Erfassung aller Angaben kommen. Neben den unterschiedlichen Synonymen ist die Aufteilung einer Thematik, zur Erfassung aller Empfehlungen und Angaben, auf fünf Kapiteln nicht förderlich (vgl. Fachinformation Lasix® 40 mg-Tabletten 2017).

Durch die vorhergehenden, angeführten Beispiele zur Durchsuchung der Fachinformation zu einer spezifischen Thematik lässt sich erkennen, dass für eine schnelle und vollständige Informationsgenerierung aus der Fachinformation unbedingt zu beachten ist, dass die Informationen zu einem Thema auf unterschiedliche Kapitel verteilt sein können und diese Informationen aber, durch das Überlesen oder Auslassen eines Kapitels, unvollständig sind. Die mögliche Verwendung von Synonymen für eine Thematik sollte nicht außer Acht gelassen werden, vor allem beim Beispiel der Elektrolytstörungen ist diese Problematik zu erkennen. Die potenzielle Verwendung von möglichen Synonymen sollte vor allem, wenn die Fachinformation nicht vollständig durchlesen, sondern nur durch Schlagwörter und Suchfunktion verarbeitet wird, beachtet werden.

3.5.1 Angabe von Wechselwirkungen in der Fachinformation

Die Angabe zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen erfolgt verglichen an unterschiedlichen Fachinformationsbeispielen nicht nach einem eindeutigen, einheitlichen Schema. Meist erfolgt eine Gruppierung nach Wirkstoffklassen, Indikationsgruppen oder danach, wie sich eine Wechselwirkung auf den Arzneistoff auswirkt. Neben diesen unterschiedlichen Einteilungen gibt es keine Bewertung, Reihung oder Priorisierung, um die Stärke der Wechselwirkungen deutlich ersichtlich zu machen.

Am Beispiel der Fachinformation von Tegretol® retard 200mg Filmtabletten sind, im Vergleich zu den anderen bearbeiteten Fachinformationen, am Anfang des Kapitels *„4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“* zwei Kategorien zur Einteilung von Arzneistoffen angeführt, die eine Kontraindikation oder eine Gabe unter besonderer Vorsicht darstellen. Die anderen möglichen Interaktionen werden unter der Unterüberschrift *Sonstige Wechselwirkungen* angeführt (vgl. Fachinformation Tegretol® retard 200mg Filmtabletten 2018).

Besonders wichtig ist hier der Aspekt, dass in einer Fachinformation alle möglichen bekannten Wechselwirkungen genannt werden, um eine vollständige Informationsquelle zu bieten.

Ein weiteres Beispiel zum arzneimittelindividuellen Aufbau einer Fachinformation ist bei Dexamethason® HCS 4 mg Tabletten ersichtlich. Hier erfolgt unter dem Punkt *„4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“* eine Einteilung der möglichen Wechselwirkungen in die zwei Kategorien *„Pharmakodynamische Wechselwirkungen“* und *„Pharmakokinetische Wechselwirkungen“*. Der Punkt zu den pharmakokinetischen Wechselwirkungen wird weiter aufgegliedert die zwei unterschiedlichen Überschriften *„Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dexamethason“* sowie *„Effekte von Dexamethason auf andere Arzneimittel“*. An diesem Beispiel ist zusätzlich ersichtlich, dass wie unter „3.5“ am Beispiel Furosemid beschrieben, für ein Wort unterschiedliche Synonyme verwendet werden. In diesem Zusammenhang wird es, da die Punkte untereinander genannt werden, zu keiner Verwirrung führen, aber die möglichen Wechselwirkungen werden zum einen als *„Wirkungen“* aber auch als *„Effekte“* beschrieben. Bei einer schnell

benötigten Suche im klinischen Alltag, vor allem bei der Anwendung von Suchfunktion, sollte die Verwendung von unterschiedlichen Synonymen in der Fachinformation unbedingt beachtet werden, um eine vollständige Erhebung der Informationen zu ermöglichen (vgl. Fachinformation Dexamethason® HCS 4 mg Tabletten 2017).

Außerdem erfolgt einleitend der Hinweis, dass eine Anwendung des Dexamethason-Präparates in Kombination mit anderen Arzneimitteln nur nach Konsultation dieser Fachinformation bezüglich möglicher Wechselwirkungen empfohlen wird (vgl. Fachinformation Dexamethason® HCS 4 mg Tabletten 2017).

Zur Informationssuche im klinischen Alltag können Interaktionsdatenbanken mit Reihungen und Bewertungen von möglichen Interaktionen, eine gute Ergänzung darstellen, um priorisierte Angaben übersichtlicher aufzuzeigen. Im Medikamenteninformationssystem medis® intranet KH werden die Wechselwirkungen und Interaktionen eines vorliegenden Arzneistoffes durch folgende Kategorien eingeteilt:

1. kontraindiziert
2. vorsichtshalber kontraindiziert
3. Überwachung/Anpassung
4. bei Risikofaktoren Überwachung/Anpassung
5. vorsichtshalber überwachen
6. keine Maßnahmen
- ?.

Neben der Bezifferung wird auch durch farbliche Einteilung Überblick geschaffen. Die Kategorie „1. kontraindiziert“ wird besonders stark in der Signalfarbe Rot hervorgehoben. Die Auflistung erfolgt hier in tabellarischer Form. Im Vergleich zu einer Fachinformation kann durch diese Darstellung Wesentliches deutlicher hervorgehoben werden. Zur Erhebung von Informationen im Bereich der Wechselwirkungen stellen Interaktionsdatenbanken eine sehr übersichtliche Ergänzung zur Fachinformation dar.

3.6 Behandlungserfolg und dessen Monitoring

Um die Qualität einer medizinischen Therapie zu beurteilen, sind die Erfassung der Ergebnisse und das erreichte Ausmaß derer von Bedeutung, um zu erkennen, ob das Behandlungsziel erreicht wurde. Dieser sogenannte Outcome einer Behandlung setzt sich aus verschiedenen Ergebnismassen, Endpunkten und krankheitsspezifischen Charakteristika sowie individuellen Patient*innenbedürfnissen zusammen (vgl. Kopp et al. 2003).

Einige Outcome-Konzepte analysieren neben objektiven Messgrößen auch subjektives Erleben und Empfinden der Behandelten. Der individuell erlebte Behandlungserfolg ist ein wesentlicher Qualitätspunkt der Behandlung. Die Fragestellung, welcher Endpunkt für die Effektivitätsbewertung einer medizinischen Behandlung heranzuziehen ist, stellt eine wichtige Thematik dar. Der Outcome einer Intervention setzt sich nicht nur aus einem einzigen Ziel zusammen, sondern besteht aus unterschiedlichen objektiven und subjektiven Endpunkten, die nach klinischer Relevanz zusammengefügt werden (vgl. Kopp et al. 2003).

In der Fachinformation eines Medikaments werden wenige auskunftreiche Angaben zu einem positiven Outcome, wie beispielsweise dem Behandlungserfolg oder anderenfalls einer ausbleibenden Wirkung, gemacht. Durch die Fachinformationsverordnung sind zur Beurteilung der Wirksamkeit keine relevanten und ausführlichen Angaben bezüglich einer entsprechenden Informationsangabe in der Fachinformation vorgesehen (vgl. Bundesministerin für Gesundheit, Familie und Jugend 2008).

Die Anführung von Parametern, die Aussagen über einen Behandlungserfolg, einen ausbleibenden Erfolg oder einen möglichen Misserfolg treffen, ist durch die oft vielzählig möglichen Indikationen eines Arzneistoffes in einer gemeinsamen Fachinformation in einer entsprechenden, informativen Umsetzung fraglich.

Ein weiterer Punkt, der bei die Recherche nach grundlegenden Ansätzen zur möglichen Beurteilung eines Behandlungserfolges Beachtung zu finden hat, ist der Zusammenhang zwischen der positiven Wirkung oder der ausbleibenden Wirkung einer Arzneimitteltherapie und möglichen unerwünschten Wirkungen. Trotz

Therapieerfolg kann es zu Nebenwirkungen kommen, ebenso bei ausbleibender Wirkung gegen eine bestimmte Erkrankung können trotzdem unerwünschte Nebenwirkungen eintreten. Dadurch stehen Parameter zur Beurteilung dieser drei Eventualitäten in engem Zusammenhang.

Durch einen Nutzen-Risiko-Vergleich wird eine Abwägung zwischen der therapeutischen Wirkung und deren Risiken, wie potenzielle Schädlichkeit, vorgenommen. Diese Abwägung stellt ein medizinisches Grundprinzip dar, um durch die individuelle Krankengeschichte, den Allgemeinzustand und die persönliche Prognose, eine ärztliche Handlung an einzelne Patient*innen anzupassen. Mögliche Risiken von therapeutischen Maßnahmen können durch Leitlinien und klinische Studien evaluiert werden (vgl. Flexikon 2017).

Der Verordnungsprozess einer bestimmten Medikation sowie dessen Bewertung erfordert eine kritische Überprüfung und den Einsatz von Leitlinien als Hilfestellung. Bevor es zu einer Verordnung kommt, sollte auch die Abstimmung mit Patient*innen und deren Bedürfnisse im Fokus stehen. Um eine unerwünschte Medikation und gegebenenfalls auch eine unerwünschte Multimedikation zu vermeiden, sind viele unterschiedliche Faktoren, wie das Patient*innenverhalten, die ärztliche Betreuung und andere Schnittstellen im Gesundheitsbereich zu berücksichtigen. Alle Akteure müssen miteinbezogen werden und eine gute Kommunikation mit den Patient*innen ist unerlässlich. Ein strukturiertes Handeln erhöht die Sicherheit einer Arzneimitteltherapie und kann zu einem Therapieerfolg beitragen. Eine Verordnungsaufstellung stellt einen komplexen Prozess dar, dessen Gestaltung einen wesentlichen Einfluss auf den Therapieerfolg hat. In diesem Prozess stellt das Monitoring auch einen wesentlichen Punkt dar, da es für eine erneute Bestandsaufnahme sorgt und der Verordnungsprozess dadurch erneut begonnen wird (vgl. Bergert et al. 2014).

Ein weiterer wichtiger Aspekt, der einen wesentlichen Einflussfaktor für den Behandlungserfolg und ausbleibende Wirkung darstellt, ist die richtige Diagnosestellung. Denn durch unrichtige Diagnosestellungen in diagnostischen Therapieentscheidungsprozessen können fehlerhafte Behandlungen und

Prognoseverschlechterungen der Patient*innen entstehen (vgl. Kirch und Engwicht 2005).

So ist eine mögliche fehlerhafte Diagnose und somit auch eine unrichtige Indikationsstellung als mögliche Ursache für einen ausbleibenden Behandlungserfolg in Betracht zu ziehen.

Am Beispiel von Amoxicillin in Kombination mit Clavulansäure in der Fachinformation des Präparates Xiclav® 625 mg-Filmtabletten ist zu erkennen, dass eine Fachinformation beispielsweise Angaben zu acht verschiedenen Unterpunkten unter der Kategorie „4.1 Anwendungsgebiete“ enthalten kann (vgl. Fachinformation Xiclav® 625 mg-Filmtabletten 2008). Bei dieser Vielzahl an verschiedenen Indikationen ergeben sich unterschiedliche Parameter zur Erkennung und Abschätzung des Behandlungserfolges. Folgende Indikationen werden in dieser Fachinformation genannt:

- akute bakterielle Sinusitis (nach adäquater Diagnosestellung)
- akute Otitis media
- akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis (nach adäquater Diagnosestellung)
- ambulant erworbene Pneumonie
- Urozystitis
- Pyelonephritis
- Haut- und Weichteilinfektionen, insbesondere Infektionen der unteren Hautschichten, Tierbisse, schwere dentale Abszesse mit sich lokal ausbreitender Infektion
- Knochen- und Gelenkinfektionen, insbesondere Osteomyelitis (vgl. Fachinformation Xiclav® 625 mg-Filmtabletten 2008).
-

Um die Qualität der Therapie zu beurteilen, ist die Erfassung der Therapieergebnisse und deren erreichtes Ausmaß sowie die Erreichung eines Behandlungszieles wesentlich (vgl. Kopp et al. 2003).

Neben der Informationsgenerierung aus der Fachinformation bietet beispielsweise die Datenbank „UpToDate – Lexicomp“ (www.uptodate.com) Angaben zu Monitoring - Parametern für die bearbeiteten Arzneistoffe, außer für Metamizol bzw. Dipyron gibt es in dieser Datenbank keine Angaben (vgl. UpToDate o.J.).

Für das ausgewählte Beispiel Amoxicillin werden folgende Monitoring - Parameter angegeben:

„With prolonged therapy, monitor renal, hepatic, and hematologic function periodically; assess patient at beginning and throughout therapy for infection; monitor for signs of anaphylaxis during first dose“ (UpToDate o.J.).

Tabelle 2 Übersicht Monitoring - Parameter UpToDate Amoxicillin (vgl. UpToDate o.J.).

UpToDate Parameter
Nierenfunktion
Leberfunktion
Hämatologische Funktion
Infektionsanzeichen
Anaphylaktische Reaktion während der ersten Dosis

Die angegebenen Parameter beziehen sich, mit Ausnahme der Einschätzung der Infektion am Therapiebeginn sowie während der Behandlung, überwiegend auf mögliche unerwünschte Wirkungen. Erfolgparameter oder Parameter zur Erkennung einer ausbleibenden Wirkung können durch die Angaben in dieser Datenbank nicht ausreichend generiert werden (vgl. UpToDate o.J.).

Im nächsten Rechenschritt soll weiter auf die Informationssammlung von Monitoring - Parameter, anhand derer ein Behandlungserfolg, Misserfolg oder ausbleibende Wirkung erkannt werden kann, eingegangen werden. Durch den Fokus auf eine Einzelne der genannten Indikation für Xiclav® 625 mg-Filmtabletten werden folgend, anhand passender Leitlinien, mögliche Parameter angeführt, die eine entsprechende Hilfestellung zur Therapiebewertung geben können.

- akute bakterielle Sinusitis (nach adäquater Diagnosestellung) als Beispiel der Anwendung von Xiclav® 625 mg-Filmtabletten zur Informationssammlung in einer Leitlinie zum Thema Rhinosinusitis

In der Leitlinie „*Rhinosinusitis*“ ist ein eigenes Kapitel zum Thema „*Antibiotische Therapie*“ angeführt. Im ersten Abschnitt dessen wird erläutert, wann eine Rhinosinusitis antibiotisch therapiert werden soll und die zugehörige Indikationsstellung wird beschrieben. Ein Großteil, in etwa 80%, der akuten Rhinosinuitiserkrankungen bessern sich im Verlauf von 14 Tagen auch ohne antibiotische Intervention. Bei einer Antibiotikatherapie muss in diesem Fall eine Abwägung zwischen der geringen Wahrscheinlichkeit von verminderten Komplikationen und möglichen Nebenwirkungen stattfinden. Diese Empfehlung trifft nicht auf Kinder, Immunsupprimierte und schwer erkrankte Patient*innen zu. Wenn die Diagnose einer akuten Rhinosinusitis ausschließlich durch klinische Parameter gestellt wird, werden in Placebo-kontrollierten Studien durch eine Antibiotikatherapie keine oder nur geringe Effekte erkannt. Folgende klinische Parameter werden genannt: Anamnese, typische Schmerzen, eitriges Nasensekret und Beschwerden, die länger als eine Woche andauern. Die folgenden Indikationen werden für die Entscheidungsfindung zur Verordnung einer Antibiotikabehandlung genannt (vgl. Stuck et al. 2017):

- Nachweis von Sekretspiegeln oder einer totaler Sinusverschattung durch eine Computertomographie der Nasennebenhöhlen
- Schmerzen von 4/5 oder 5/5 einer Schmerzskala von 1-5 und eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) und/oder der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)
- Keimnachweis im Nasenabstrich (vgl. Stuck et al. 2017).

Zusätzlich werden Empfehlungen für die Behandlung von besonderen Patient*innengruppen angeführt, bei denen zu einer antibiotischen Therapie bei einer akuten Rhinosinusitis oder akuten Exazerbationen geraten wird (vgl. Stuck et al. 2017).

- Patient*innen mit besonderen Risikofaktoren (insbesondere chronisch entzündliche Lungenerkrankungen oder Immundefizienz)
- Hinweise auf Komplikationen: starke Kopfschmerzen, Gesichtsschwellungen, Lethargie
- starke und sehr starke Schmerzen, erhöhte Entzündungswerte
- Verstärkung der Beschwerden im Erkrankungsverlauf
- Fieber über 38,5 °C (vgl. Stuck et al. 2017).

Zur Diagnostik der akuten Rhinosinusits werden als typische Symptome genannt: Nasenatmungsbehinderung, anteriore und/oder posteriore Sekretion, Gesichtsschmerzen und Riechstörung. Zusätzlich können Fieber und Kopfschmerzen auftreten (vgl. Stuck et al. 2017).

Am Beispiel dieser Leitlinienrecherche lassen sich verschiedene Parameter erkennen, durch welche eine unterstützende Aussage über den Behandlungserfolg, ausbleibenden Erfolg und damit eine möglicherweise unpassende Medikation getroffen werden kann.

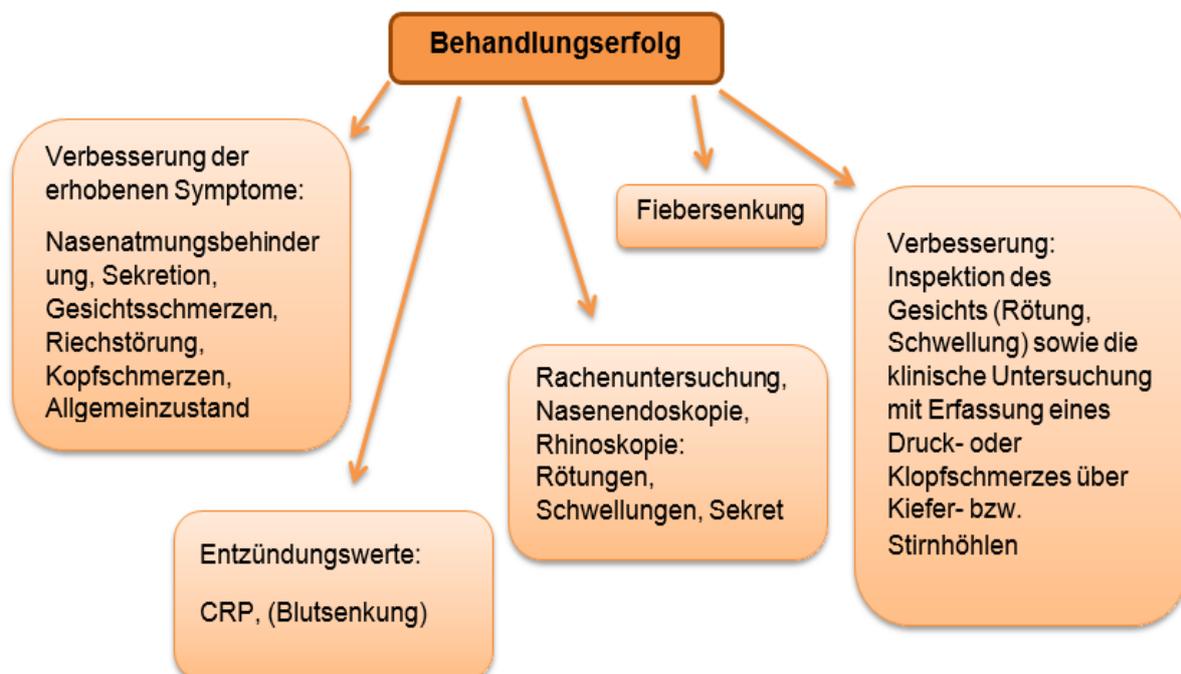


Abbildung 5 Behandlungserfolg Übersicht Sinusitis - Amoxicillin/Clavulansäure (vgl. Stuck et al. 2017).

Die beschriebenen Faktoren zum Beurteilen eines positiven Behandlungserfolgs sind aus der Leitlinie erhoben worden, vergleichbare Angaben sind aus der entsprechenden Fachinformation von Xiclav® 625 mg-Filmtabletten nicht generierbar.

Anders verhält es sich mit möglichen Ursachen für einen ausbleibenden Behandlungserfolg. Zu bedenken ist hier, dass sowohl das Eintreten als auch das Ausbleiben einer Beurteilung des Behandlungserfolgs in enger Verbindung stehen. Parameter wie Fieber oder Schmerzen können sich einerseits bessern und so auf einen Erfolg schließen lassen, andererseits können sich diese auch verschlechtern und somit auf einen ausbleibenden Wirkungserfolg hinweisen.

Im Vergleich zu den Informationen über einem positiven Therapieeffekt können aus der Fachinformation von Xiclav® 625 mg-Filmtabletten mögliche Gründe für einen ausbleibenden Behandlungserfolg entnommen werden.



Abbildung 6 Ausbleibender Behandlungserfolg Übersicht Amoxicillin und Clavulansäure (vgl. Fachinformation Xiclav ® 625 mg-Filmtabletten 2008).

Zusätzlich kann aus der Fachinformation eine Aufstellung zu möglichen unerwünschten Wirkungen einer entsprechenden Arzneimitteltherapie gestaltet werden. Zu bedenken ist hierbei, dass diese Sparte in Kombination mit einem positiven Behandlungserfolg, als auch zusätzlich zu einem ausbleibenden Behandlungserfolg auftreten kann. Eine adäquate Nutzen-Risiko-Abwägung sollte erfolgen.

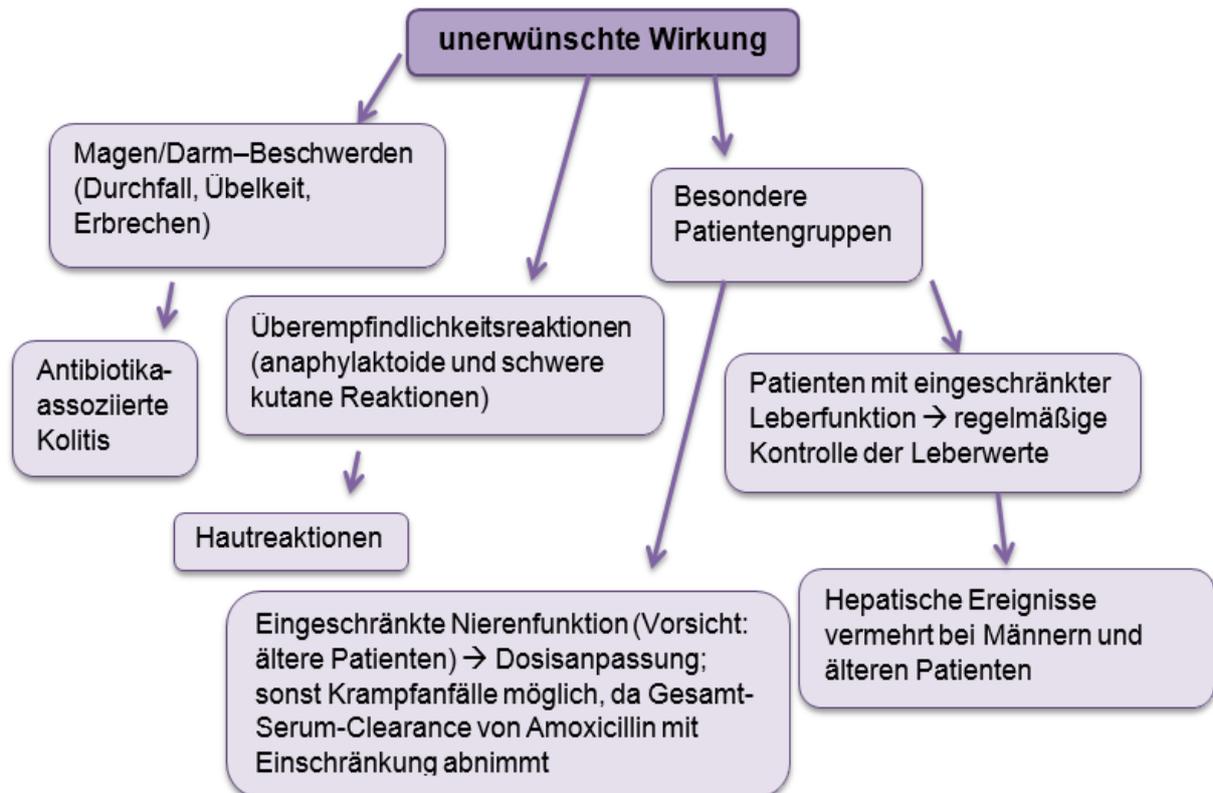


Abbildung 7 Unerwünschte Wirkung Übersicht Amoxicillin/Clavulansäure (vgl. Fachinformation Xiclav® 625 mg-Filmtabletten 2008).

Die schematischen Übersichten sollen die Möglichkeiten der Informationsgenerierung aus den unterschiedlichen genannten Quellen aufzeigen und eine Hilfestellung dazu bieten, wo nach welcher Information gesucht werden kann.

Folglich wäre zu erkennen, dass bei der Anwendung von Xiclav® 625 mg-Filmtabletten bei einer bakteriellen Sinusitis eine Suche nach Informationen um den Behandlungserfolg und somit die Qualität der Therapie zu erkennen und dementsprechend zu bewerten, die Fachinformation nicht die aussagekräftigste Quelle, im Gegensatz zu einer passenden Leitlinie entsprechende der Indikation, ist.

Hingegen können Angaben zu Einflussfaktoren auf eine mögliche ausbleibende Wirkung und unerwünschten Wirkungen aus der Fachinformation generiert werden. Hier ist ebenfalls zu beachten, dass die Gründe für eine ausbleibende Wirkung und die unerwünschten Wirkungen in gewissen Punkten für verschiedene Anwendungsgebiete von Xiclav® 625 mg-Filmtabletten übertragbar sind. Anders verhält es sich jedoch bei den Parametern für einen positiven Behandlungserfolg, hier fallen die genannten Merkmale sehr indikationsspezifisch aus.

3.6.1 Erhebung von Parametern

Eine weiterführende Bewertung der Parameter könnte differenzieren, welche Parameter einfach und schnelle oder aufwendig und nur durch medizinisches Personal erhoben werden können. Die Aussagekraft und Wichtigkeit der einzelnen Parameter in Bezug auf einen Behandlungserfolg sind zu beurteilen.

Diese Überlegung soll im folgenden Beispiel mit dem Arzneistoff Furosemid in der Form von Lasix® 40mg Tabletten veranschaulicht werden.

- **Ödeme infolge von Herzerkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz) als Indikations-Beispiel der Anwendung von Lasix ® 40mg Tabletten zur Informationssammlung bezogen auf die Erhebung von Monitoring-Parameter**

Durch eine grundlegende Leitlinie über „*chronische Herzinsuffizienz*“ wurden passende Diagnostik-Parameter und Symptome zur Erkennung einer für eine Furosemid mögliche Indikation aufgelistet:

- relativ spezifischer Parameter: Ödeme (72%)
- Symptome: Flüssigkeitsretention: periphere Ödeme in abhängigen Körperpartien (Knöchel, Unterschenkel, bei bettlägerigen Patient*innen auch sakral) – ausgeprägt als Anasarka
- klinische Zeichen: weniger spezifisch: Ödeme fehlen unter Diuretikatherapie
- Diuretika: körperliche Untersuchung: Gewicht (hohe Bedeutung)
- Blickdiagnose/körperliche Untersuchung, um Ödeme zu erkennen

- prästationär detektierbare Symptome: periphere Ödeme
- stationäre Behandlungsdiagnostik: Ödeme als Parameter (vgl. Bundesärztekammer et al. 2019).

An diesem Beispiel ist zu erkennen, dass Ödeme ein aussagekräftiger Parameter zur Erkennung von einer Herzinsuffizienz sind. Eine Verbesserung der Ödeme kann für einen Behandlungserfolg durch Furosemid sprechen, da auch der Hinweis gegeben wird, dass Ödeme bei einer entsprechenden Diuretikatherapie fehlen. Bei der beschriebenen Detektierung dieses Parameters ist keine laborchemische Auswertung erforderlich und durch den aussagekräftigen Körpergewichts-Parameter können Erkrankte auch sehr einfach und schnell einen wesentlichen Parameter ohne Hilfe von medizinischem Personal selbstständig erheben. Vor allem die Möglichkeit einer regelmäßigen Kontrolle ist hier von Vorteil. An diesem Beispiel kann ein positiver Behandlungserfolg aber auch ein möglicher ausbleibender Wirkungserfolg anhand der genannten Parameter durch einfache Methoden ergänzend erfasst werden.

Neben den Angaben aus der Leitlinie werden auch in der Datenbank „UpToDate“ Möglichkeiten des Monitorings für eine Furosemid-Anwendung, unabhängig von der vorhandenen Indikation, angegeben:

Tabelle 3 Übersicht Monitoring - Parameter UpToDate Furosemid (vgl. UpToDate o.J.).

UpToDate Parameter
Flüssigkeitsaufnahme- und abgabe
tägliches Wiegen
Blutdruck
Orthostase
Serumelektrolyte
Nierenfunktion
Gehörüberprüfung bei hohen oder schnellen iv Gaben

Vor allem das tägliche Wiegen und die Blutdruckmessung sind mögliche Monitoring-Parameter die auch von Patient*innen selbstständig ohne großen Aufwand erhoben

werden können und eine mögliche Aussage über die Wirkung der Therapie ermöglichen. Serumelektrolyte und die Nierenfunktion werden als laborchemische Parameter erhoben und benötigen für die Erhebung medizinisches Personal. Folgend werden die beschriebenen Parameter zu einer schematischen Übersicht zur Indikation „Ödeme in Folge von Herzerkrankungen“ zusammengefasst.

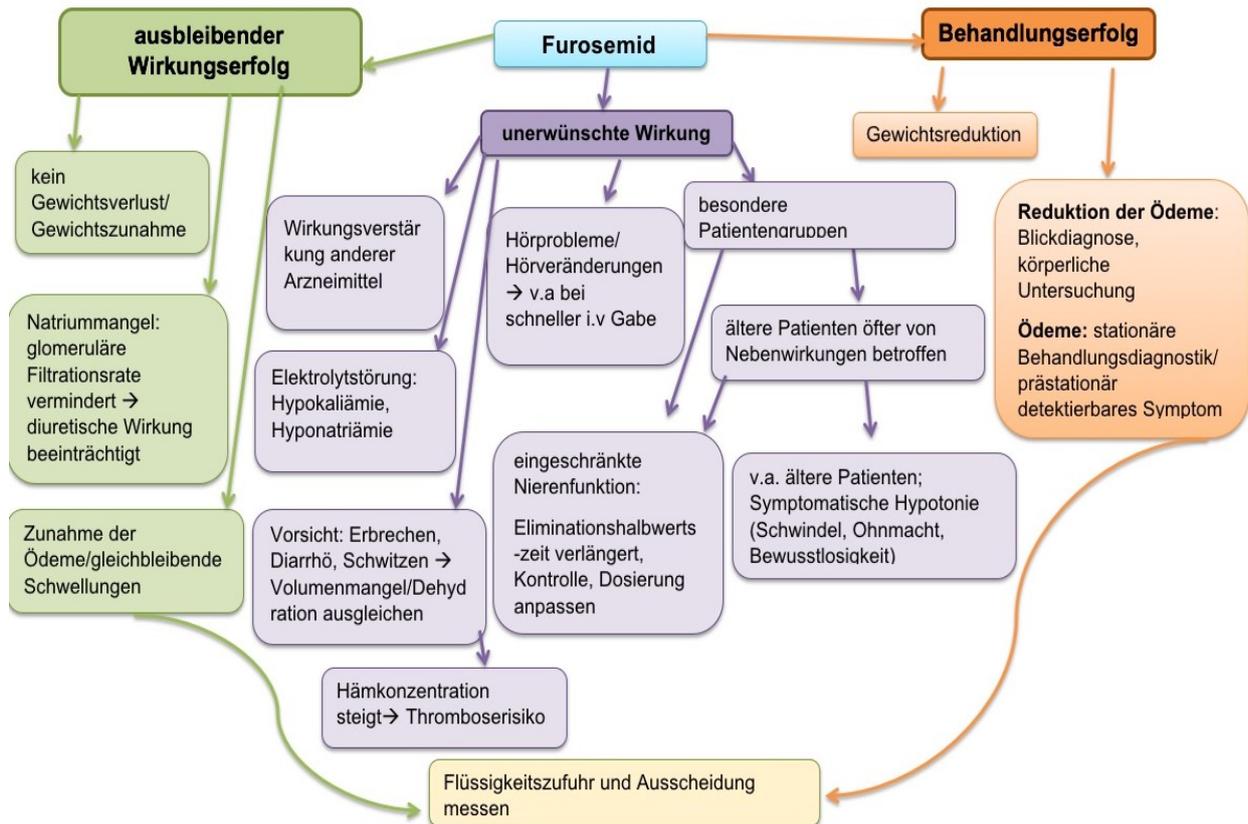


Abbildung 8 Furosemid-Indikation „Ödeme in Folge von Herzerkrankungen“ Behandlungsübersicht (vgl. UpToDate o.J.; Bundesärztekammer et al. 2019; Fachinformation Lasix® 20mg/2 ml-Ampullen 2019).

Die schematische Skizze soll eine Übersicht über die gesammelten Parameter und Informationen für die Anwendung von Furosemid bei der Indikation „Ödeme in Folge von Herzerkrankungen“ geben. Die Intention der Übersicht ist eine Sammlung und Zusammenfügung von den Informationen aus verschiedenen Quellen, die für eine optimale Therapiekontrolle kombiniert werden sollten

- **Anwendung von Fraxiparin® Fertigspritze: Informationssammlung bezogen auf die Erhebung von Monitoring - Parametern**

Tabelle 4 Übersicht Monitoring - Parameter UpToDate Nadroparin (vgl. UpToDate o.J.).

UpToDate Parameter
Thrombozytenzahl (Therapiebeginn, zwei mal wöchentlich während der Therapie)
Blutungs-Komplikationen (Stuhltest)
Hämoglobin
Antifaktor Xa Level
Nierenfunktion
Leberfunktion
Kalium (bei Hyperkaliämie Risiko)
neurologische Symptome
Hämodialyse: auf Blutungszeichen achten

Neben diesen Parametern können aus der Leitlinie „zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie“ noch weitere Anhaltspunkte entnommen werden, die für die Diagnose, die Erkrankung und somit für den Therapieverlauf für bestimmte Anwendungsgebiete von Nadroparin relevant sind.

- Einschätzung der Wahrscheinlichkeit durch validierte Scores – Beispiel Venenthrombose: Wells-Score
- D – Dimer – Test
- bildgebende Diagnostik
- INR- Messung (vgl. Hach-Wunderle et al. 2017).

Die genannten diagnostischen Anhaltspunkte sollen einen ergänzenden Einblick zu den, aus „UpToDate“ entnommen, Monitoring – Parametern bieten und auf die Komplexität der Diagnostik und der daraus resultierenden Therapiebewertung hinweisen. In diesem Monitoring – Bereich werden, bis auf die Möglichkeit, dass

Patient*innen selbst Blutungskomplikationen wahrnehmen, keine einfachen Parameter für aussagekräftiges Monitoring herangezogen, die von Patient*innen selbstständig und ohne medizinisches Personal erhoben werden könnten. Der Behandlungserfolg oder eine ausbleibende Wirkung ist in diesem Beispiel sehr umfangreich zu bearbeiten und stellt einen Gegensatz zu leicht erfassbaren Parametern wie beispielsweise Körpergewicht, Blutdruckmessung, Fiebermessung oder Blickdiagnose von Ödemen dar (vgl. Hach-Wunderle et al. 2017).

Das vorgängig beschriebene Beispiel zeigt die Unterschiede im Monitoring-Bereich zwischen den einzelnen Parametern der unterschiedlichen Arzneistoffe und Anwendungsgebiete sowie den differierenden Erfassungsschweregrad. Folgend wird ein Beispiel beschrieben, dessen Abschätzung des Behandlungserfolges sehr einfach und aussagekräftig erhoben werden kann.

- **Hohes Fieber (das auf andere Maßnahmen nicht anspricht) als Indikations-Beispiel der Anwendung von Novalgin® 2,5 g – Ampullen zur Informationssammlung bezogen auf die Erhebung von Monitoring-Parameter**

Da auf „UpToDate“ keine Monitoring – Parameter für Metamizol verfügbar sind, kann hier kein Vergleich mit den anderen genannten Beispielen erfolgen (vgl. UpToDate o.J.).

Neben den Monitoring-Parametern, die sich auf die Behandlungssicherheit und unerwünschte Wirkungen beziehen, kann bei dieser Indikation der Behandlungserfolg einfach und aussagekräftig durch eine Fiebermessung bewertet werden. Dieser Parameter kann sehr schnell und auch ohne medizinisches Personal oder Labordiagnostik erhoben werden.

- **Tumorschmerzen als Indikations-Beispiel der Anwendung von Novalgin® 2,5 g – Ampullen zur Informationssammlung bezogen auf die Erhebung von Monitoring-Parameter**

Diese weitere Indikation für das Metamizol – Präparat Novalgin® soll durch die Recherche in der Leitlinie „*Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung*“ durch Parameter zur Beurteilung des Behandlungserfolgs oder einer ausbleibenden Wirkung beschrieben werden.

- Lokalisation des Schmerzbereiches und Dokumentation in einer Körperzeichnung
- numerische Ratingskala
- Schmerzattacken: Auftreten, Zeitverlauf und Ursachen erfassen
- Therapiekontrolle: Schmerzerfassung regelmäßig wiederholen
- Differenzierung und Klassifizierung des Schmerzes durch Schmerzfragebögen: neurophysiologische Evaluation (vgl. Leitlinienprogramm Onkologie 2020).

Durch die aufgelisteten Hinweise im Umgang mit der Erfassung von Tumorschmerzen können, im Vergleich zu vorgehenden Beispielen, hier Parameter in die Therapieevaluierung miteinbezogen werden, die durch Befragung der Patient*innen erfasst werden. Durch eine Veränderung dieser Parameter kann ein Rückschluss auf einen ausbleibenden oder einen positiven Behandlungserfolg vorgenommen werden.

Resümierend lässt sich aus den ausgeführten Beispielen der unterschiedlichen Arzneistoffe erkennen, dass die Angabe und Recherche von Parametern, durch die Aussage auf die Qualität und den Erfolg einer Behandlung gemacht werden können, sehr vielfältig und unterschiedlich zu erheben sind.

Während bei einer Furosemid - Therapie Parameter wie Gewichtsverlust oder Beurteilung von Ödemen eine entsprechende Aussagekraft besitzen, ist die Beurteilung im Fall von Nadroparin durch eine größere Komplexität, sowie der

Notwendig von Labordiagnostik und bildgebenden Verfahren geprägt. Hier muss jedoch genau nach der jeweiligen Indikation differenziert und gehandelt werden.

Am Beispiel der Anwendung von Metamizol ist einerseits zu erkennen, dass eine Indikation wie Fieber, sehr schnell durch eine Fiebermessung erhoben werden kann, bei einer anderen Indikation wie Tumorschmerzen aber deutlich mehr Erhebungen und Monitoring zur Schmerzerfassung und Beurteilung der Therapie notwendig sind.

Durch die Beispiele lassen sich verschiedene Parameter auch in diverse Gruppen einteilen. Zum einen gibt es Parameter, deren Erfassung sehr einfach und schnell ist wie eine Fiebermessung oder das Körpergewicht. Des Weiteren gibt es aussagekräftige Parameter, die labordiagnostisch durch das Blut und mit der Notwendigkeit von medizinischem Personal erhoben werden. Ergänzend ist bei bestimmten Indikationen, wie beispielsweise in der Schmerztherapie, die Erhebung und Objektivierung von subjektiven Empfindungen durch validierte Ratingskalen von Relevanz.

3.7 Recherche pharmakogenetischer Informationen

In der Fachinformationsverordnung wird in keiner Rubrik eine Nennung von pharmakogenetischen Eigenschaften und Besonderheiten in der Anwendung von den beschriebenen Arzneistoffen angeführt (vgl. Bundesministerin für Gesundheit, Familie und Jugend 2008).

Bei bestimmten Arzneistoffen gibt es das Bestreben, pharmakogenetische Kenntnisse in die klinische Praxis miteinzubeziehen und Patient*innen dadurch einen Vorteil zu verschaffen. Wichtig ist hierbei, die pharmakogenetischen Informationen nach Bedeutung und Evidenzniveau zu beurteilen. Zu beachten ist der Nachweis einer klinischen Evidenz und des Nutzens, um eine erfolgreiche und langfristige Umsetzung der pharmakogenetischen Diagnostik für den klinischen Alltag zu erzielen. So sollten auch pharmakogenetische Screenings ohne nachgewiesene klinische Relevanz vermieden werden. Eine Abwägung zwischen bedeutungsvollen, genetischen Merkmalen mit Einfluss auf die individuellen Behandlungsverläufe von

Patient*innen und jenen, die lediglich der Information dienen und keinen wichtigen Einfluss auf die Behandlung haben, ist zu beachten (vgl. Cascorbi 2017).

- Angabe von pharmakogenetischen Informationen am Beispiel von Carbamazepin in der Fachinformation Tegretol® retard 200 mg Filmtabletten

Ein erster Hinweis auf mögliche pharmakogenetische Besonderheiten erfolgt im Kapitel „4.2 *Dosierung und Art der Anwendung*“ ohne eigene Kennzeichnung am Ende des Absatzes mit der Überschrift „*Art und Dauer der Anwendung*“. Hier erfolgt die Angabe, dass bei Patient*innen mit han-chinesischer oder thailändischer Abstammung nach Möglichkeit auf das Vorhandensein von HLA-B*1502 getestet werden soll, da dies ein verlässlicher Hinweis für das Risiko eines schwerwiegenden, Carbamazepin-induzierten Steven-Johnson-Syndrom ist. Weiters wird auf das Kapitel „4.4“ und die Information über Gentests verwiesen. Im Kapitel „4.2“ findet sich am Ende nochmals ein Verweis mit der Überschrift „*Weitere Empfehlungen zur Anwendung*“ in dem die beschriebene Testung bei Patient*innen mit han-chinesischer oder thailändischer Abstammung empfohlen wird (vgl. Fachinformation Tegretol® retard 200mg Filmtabletten 2018).

Eine weitere Angabe zu pharmakogenetischen Informationen des Arzneistoffes erfolgt im Kapitel „4.4 *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*“. Hier werden unter einem eigenen Unterpunkt mit der Überschrift „*Pharmakogenomik*“ zutreffende Informationen angeführt. Zu beachten ist hier der ausgewählte Begriff „*Pharmakogenomik*“, falls bei der Informationssammlung mit Suchfunktionen gearbeitet wird, sollten diese entsprechend vielseitig sein, um die gängigen Synonyme abzudecken. In diesem speziellen Fall wäre bei der Anwendung einer Suchfunktion beispielsweise die direkte Suche nach dem Terminus HLA zielführend, um die entsprechenden Angaben in der Fachinformationen schnell und vollständig zu finden (vgl. Fachinformation Tegretol® retard 200mg Filmtabletten 2018).

Eingeleitet wird unter anderem mit der Begründung der Wichtigkeit der Informationen durch eine zunehmende Evidenz für immunvermittelte Nebenwirkungen bei prädispositionierten Patient*innen verschiedener HLA – Allele. Bei den weiteren Angaben wird zwischen *Zusammenhang mit HLA-A*3101 bei europäischer Herkunft und japanischer Bevölkerung* und der Überschrift *Zusammenhang mit HLA-B*1502 bei han-chinesischen, thailändischen und anderen asiatischen Populationen* unterschieden. Beide Beispiele werden ausführlich beschrieben. Während HLA-A*3101 – Screenings nicht als Prävention empfohlen werden, da es keine ausreichenden Daten gibt, wird hingegen das HLA-B*1502 Screening bei han-chinesischen, thailändischen und anderen asiatischen Populationen vor Beginn einer Carbamazepin Therapie empfohlen. Falls es zu einem positiven Ergebnis kommt, wird eine Carbamazepinbehandlung untersagt, außer es gibt keine anderen Behandlungsmöglichkeiten (vgl. Fachinformation Tegretol® retard 200mg Filmtabletten 2018).

Anschließend folgt die Überschrift „*Grenzen des genetischen Screenings*“ unter der anfangs die Wichtigkeit einer angemessenen, klinischen Wachsamkeit und Patient*innenbeobachtungen, zusätzlich zu genetischen Screenings, hervorgehoben werden. Des Weiteren erfolgen Angaben, dass trotz positiven Testungen nicht immer entsprechende Reaktionen auftreten müssen und auch bei negativen Testungen und Patient*innen anderer Population trotzdem entsprechende Reaktionen vorkommen können (vgl. Fachinformation Tegretol® retard 200mg Filmtabletten 2018).

Im Fall von HLA-B*1502 wird in der Fachinformationen deutlich zu einer bestimmten Vorgehensweise bei Patient*innen der entsprechenden Populationen geraten. Die Auskunft in der Fachinformation ist hier deutlich und klar formuliert. Im Fall von HLA-A*3101 wird, begründet durch das Fehlen von ausreichenden Daten, kein Screening empfohlen (vgl. Fachinformation Tegretol® retard 200mg Filmtabletten 2018).

Hier wäre eine weiterführende Recherche, um den Sachverhalt genauer zu ergründen, von Vorteil. Um hier eine optimale Therapie mit Carbamazepin zu ermöglichen, sollte ergänzend zur Fachinformation aktuelle Fachliteratur herangezogen werden, um weitere Informationen zur Anwendung von HLA-A*3101

Screenings zu erlangen, da in diesem Fall die Empfehlung eines Screenings durch das unzureichende Vorhandensein von Daten begründet wird.

4 Mögliche Anwendung im klinischen Alltag

4.1 Generierung eines Anwendungsmodelles für Monitoring-Parameter

Durch eine Besprechung in der Erarbeitungsphase der Leitlinienrecherche und der Monitoring-Parameter mit dem Leiter der Stabstelle „*Patientensicherheit und Qualität*“ in der Klinik Hietzing, DGKP Manfred Zottl, MSc, wurde nach einer praktischen Anwendungsmöglichkeit im klinischen Alltag gesucht. Die folgenden Überlegungen sollen rein theoretisch eine mögliche Anwendung und Aufbereitung von Informationen zu Behandlungserfolg, ausbleibendem Erfolg und unerwünschten Wirkungen bieten. Durch diese Überlegungen sollen Anreize zu aktivem Monitoring von therapeutischen Behandlungen gesetzt werden.

Durch Herrn Zottl, MSc wurde eine Überlegung zur Generierung eines Barrieren-Modells entwickelt. Der Behandlungsverlauf mit einem Arzneimittel soll durch ein Modell, in dem mögliche Parameter definiert sind, als Erfassungshilfe für ein Anschlagen der Therapie, für ausbleibende Wirkungen und unerwünschte Wirkungen sein. Durch zeitliche Barrieren sollen zusätzlich Anhaltspunkte gesetzt werden. Hier ist zu beachten, dass bei der folgenden Skizze natürlich ein gleichzeitiges Auftreten von Erfolg und unerwünschten Wirkungen oder ausbleibendem Erfolg und unerwünschten Wirkungen möglich ist.

Die verwendeten Symbole Plus, Gleichheitszeichen und Minus stehen für einen Erfolg, ausbleibenden Erfolg oder eine unerwünschte Wirkung. Im generierten Modell sind diese Bereiche voneinander getrennt. Zum Start der Behandlung stehen Patient*innen am Anfang des mittleren Abschnitts. Der Behandlungsverlauf ist im Modell von links nach rechts verlaufend. Der Verlauf kann sich parallel in unterschiedliche Richtungen im Modell entwickeln. Jedoch ist Vorsicht geboten, sobald zu viele oder bestimmte Parameter im Minusbereich erreicht werden. Auch sollte beachtet werden in welchem Zeitfenster gewisse Erfolgsparameter im Plusbereich erreicht werden sollten. Durch gleichbleibende Parameter in gewissen zeitlichen Abständen können auch gleichbleibende Krankheitszustände im mittleren Bereich verlaufen. Im Bereich des ausbleibenden Erfolgs und auch im Minusbereich müssen bei Erreichung bestimmter Zeitpunkte und Parameter Interventionen der

Therapie überdacht werden. Durch dieses Modell soll eine intensive Befassung mit der Anwendung eines Arzneistoffes ausgedrückt werden. Die Vermeidung von überflüssiger Medikamenteneinnahme, Einnahme trotz ausbleibender Wirkung und frühzeitiges Erkennen von unerwünschten Behandlungsverläufen ist Hauptaugenmerk des Modells. Wie im vorgehenden Kapitel 3.6 *Behandlungserfolg und dessen Monitoring* beschrieben, unterscheidet sich die Umlegung des Modells auf einen Arzneistoff von Indikation zu Indikation. Während der Bereich der unerwünschten Wirkungen und auch teils Ursachen für Ausbleiben von Wirkungen ähnliche Ursachen für alle Indikationen eines Arzneistoffes haben kann, sind im Plusbereich besonders indikationsspezifische Parameter zur aussagekräftigen Erhebung notwendig.

Ein weiterer Aspekt des Modells ist die Veranschaulichung und Planung der Therapie. Durch die grafische Darstellung sollen unterschiedliche, wichtige Parameter besonders hervorgehoben werden, um deren Bedeutung zu unterstreichen. So können auch Patient*innen selbst aktiv ins Monitoring miteinbezogen und für bestimmte Anzeichen sensibilisiert werden. Auch Pflegepersonal kann in diesen Prozess aktiv miteinbezogen werden, um eine möglichst frühzeitige Erkennung einer Veränderung der Erfolgsrichtung zu ermöglichen.

Auch bei einem Krankheitsverlauf, der sich nicht in die Plusrichtung verbessert, sondern ohne Besserung im mittleren Bereich verbleibt, kann nach dem Überschreiten einer bestimmten Zeitbarriere eine Überprüfung der Diagnosestellung angedacht werden. Die Zeitfenster für ein Anschlagen der Therapie und ein Zeitpunkt, ab dem eine Besserung zu erwarten ist, müssen indikationsspezifisch festgelegt werden. Durch einen festgelegten Zeitpunkt für eine notwendige Kontrolle der Diagnose und eine möglichen Überprüfung durch weitere Maßnahmen, soll eine fehlinduzierte Medikation vermieden werden.

In weiterer Folge kann auch ein Pandemiebezug überlegt werden. In einer Situation in der Patient*innen nicht die Möglichkeit haben Ärzt*innen aufzusuchen oder ein Besuch aus anderen Gründen nicht möglich ist, stellt die Auseinandersetzung mit gewissen Parametern zur Verlaufskontrolle einer Therapie eine nützliche Methode

dar. Hier sollte überlegt werden, welche Parameter für die Therapiekontrolle relevant sind und von Patient*innen zuhause selbstständig erhoben werden können. Dieser Faktor stellt eine Stütze für Therapien unter anderen Umständen dar. Eine Abschätzung dafür, welche aussagekräftig sind und für deren Erhebung kein medizinisches Fachpersonal notwendig ist, muss anhand von Leitlinien und Fachliteratur erfolgen.

Das sogenannte Barrieren-Modell soll einen Stützpunkt zur Vermeidung des Übersehens wichtiger Monitoring-Größen in der Arzneimitteltherapie stellen. Die Erstellung einer indikationsspezifischen Ausführung des Modells erfordert eine enge Zusammenarbeit von medizinischer und pharmazeutischer Fachexpertise.

Das erstellte und beschriebene Modell soll eine Rohfassung, sozusagen eine Grundüberlegung, eines möglichen Anwendungsansatzes darstellen und resultiert aus den entstandenen Überlegungen der Recherchearbeit.

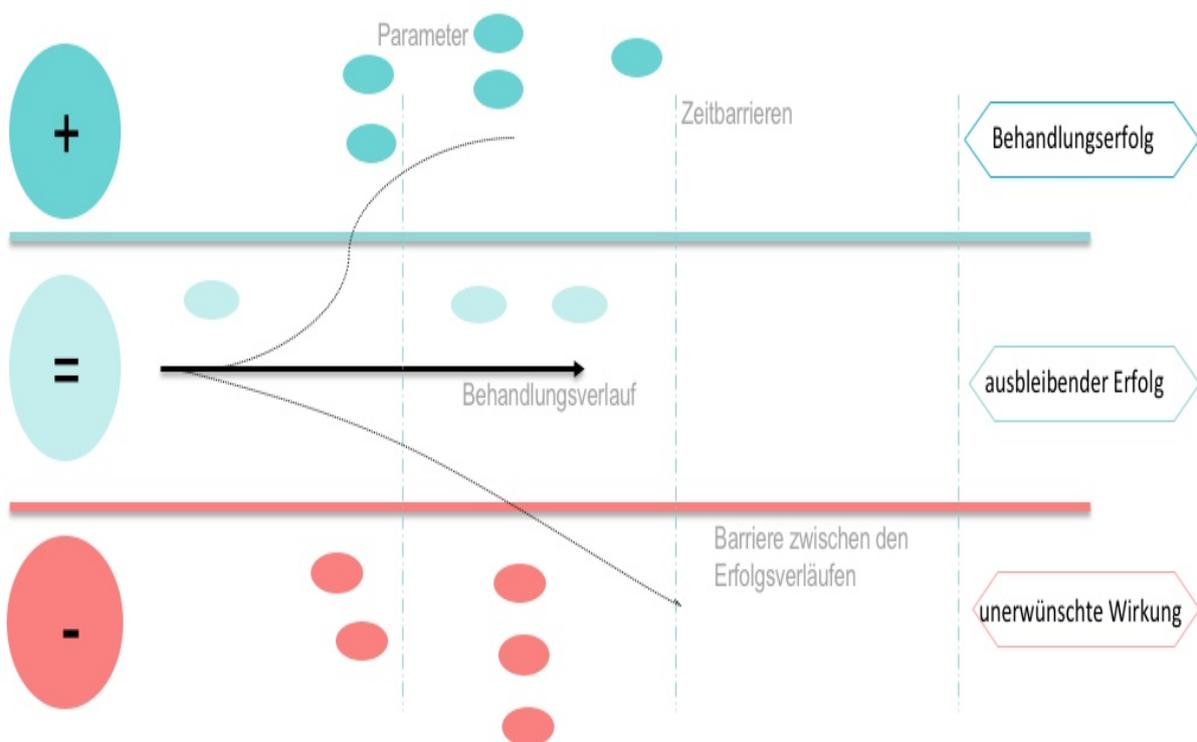


Abbildung 9 „Barrieren – Modell“

5 Zusammenfassung

Im klinischen Alltag kommen die Arzneistoffe Amoxicillin, Carbamazepin, Dexamethason, Furosemid, Metamizol, Nadroparin und Pantoprazol sehr häufig zum Einsatz. Durch eine kritische Auseinandersetzung mit Fachinformationen von Medikamenten mit den genannten Arzneistoffen sind mögliche Fehlerquellen bei der Informationsgenerierung aus der Fachinformation zu spezifischen Fragestellungen erkennbar. Neben der Verteilung von Informationen zu einer Problematik über mehrere verschiedene Kapitel der Fachinformation ist auch die Verwendung von Synonymen, widersprüchlichen und unklaren Formulierungen eine mögliche Fehlerquelle für die Recherche über arzneistoffspezifische Informationen.

Neben der Angabe von einzelnen Problematiken in der Fachinformation erfolgt auch die Angabe von pharmakokinetischen Informationen in vielen unterschiedlichen Kapiteln. Eine grafische Darstellung gibt hier einen Überblick und ein Vergleich mit den Angaben aus der Fachinformationsverordnung findet statt.

Zusätzlich zu der Analyse der Fachinformationen und deren Aufbau steht die Recherche aus Leitlinien zu Monitoringmöglichkeiten für Arzneimitteltherapien mit den ausgewählten Wirkstoffen im Vordergrund. Da in den Fachinformationen hierzu keine ausreichenden Angaben vorhanden sind, werden indikationsspezifische Leitlinien sowie Monitoring - Parameter aus dem Programm UpToDate® verwendet. Eine Überlegung zu dem Behandlungserfolg, ausbleibendem Erfolg und einem möglichen Misserfolg findet durch die recherchierten Monitoring - Parameter abschließend statt. Auch die Überlegung, welche Parameter durch medizinisches Fachpersonal oder selbstständig durch Patient*innen und deren Angehörige erhoben werden können, findet Beachtung.

Abschließend wird ein mögliches Anwendungsmodell für den klinischen Alltag für die recherchierten Monitoring - Parameter beschrieben. Durch Zeitbarrieren und bestimmte indikationsspezifische Parameter soll dieses Model eine Möglichkeit zur Überwachung des Therapieverlaufes und Erkennen eines Behandlungserfolges, einer ausbleibenden Wirkung oder eines Misserfolges bieten.

6 Abstract

In daily clinical routines the drugs amoxicillin, carbamazepine, dexamethasone, furosemide, metamizole, nadroparin and pantoprazole are used very frequently. A critical examination of the specialist information on drugs with the above-mentioned medicinal substances shows possible sources of error in the generation of information from the specialist information on specific issues. In addition to the distribution of information on a problem over several different chapters, the use of synonyms, contradicting and unclear formulations are possible source of errors, too. In addition to the specification of individual problems in the specialist information, pharmacokinetic information is also provided in different chapters. A graphic representation gives an overview and a comparison with the information from the regulation for specialist information is made.

In addition to the analysis of the specialist information and its structure, research from guidelines on monitoringparameters for drug therapies with the selected substances is made. Since there is insufficient information on this in the specialist information, indication-specific guidelines and monitoringparameters from UpToDate® are used. A consideration of the success of the treatment, the lack of success and a possible failure takes place through the researched monitoringparameters. Which parameters can be monitored independently by medical specialists or by patients and their relatives, is differentiated.

Finally, a possible application model for everyday clinical practice for the researched monitoringparameters is described. By time barriers and certain indication-specific parameters, this model is intended to offer the possibility of monitoring the course of the therapy and recognizing a treatment success, a lack of effect or a failure.

7 Literaturverzeichnis

Bergert, F. W., Braun, M., Ehrenthal, K., Feßler, J., Gross, J., Hüttner, U., Kluthe, B., Liesenfeld, A., Seffrin, J., Vetter, G., Beyer, M., Muth, C., Popert, U., Harder, S., Kirchner, H. und Schubert, I. (2014): Hausärztliche Leitlinie Multimedikation Version 1.09 vom 16.04.2014. Leitliniengruppe Hessen [online]
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-043l_S2e_Multimedikation_2014-05-abgelaufen.pdf [Abgerufen am 04.02.2021].

Brouwers, J. R. B. J. und Taxis, K. (2007): Beurteilung der klinischen Relevanz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. in: Högger, P. und Strehl, E. (Hrsg.) *Repetitorium Klinische Pharmazie*, Eschborn: Govi-Verlag, S.108.

Bundesministerin für Gesundheit, Familie und Jugend (2008): Verordnung der Bundesministerin für Gesundheit, Familie und Jugend über die Fachinformation (Zusammenfassung der Produkteigenschaften –SPC) für Arzneispezialitäten 2008 (Fachinformationsverordnung 2008) StF: BGBl. II Nr. 175/2008. [online]
<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20005828> [Abgerufen am 09.12.2020].

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2019): Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 2. 2019. DOI: 10.6101/AZQ/000467.
www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de [Abgerufen am 22.10.2020].

Bushardt, R. L., Massey, E. B., Simpson, T. W., Ariail, J. C., und Simpson, K. N. (2008): Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clinical Interventions in Aging*, 3(2), S. 383–389.

Cascorbi, I. (2017): Pharmakogenetik. [online] *medgen* 29, 389–396.
<https://doi.org/10.1007/s11825-017-0146-2> [Abgerufen am 02.01.2021].

Fachinformation Amoxicillin/Clavulansäure: Curam® intravenös 2000mg/200 mg-Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand der Information: Februar 2018), Xiclav® 625 mg-Filmtabletten (Stand der Information: Mai 2018).

Fachinformation Carbamazepin: Tegretol retard 200 mg Filmtabletten (Stand der Information: Jänner 2018).

Fachinformat Dexamethason: Dexamethason HCS® 4 mg Tabletten (Stand der Information: Oktober 2019).

Fachinformation Furosemid: Lasix® 20mg/2 ml-Ampullen (Stand der Information: März 2019), Lasix® 40 mg-Tabletten (Stand der Information: Oktober 2017), Lasix® retard 30 mg-Kapseln (Stand der Information: Oktober 2017).

Fachinformation Metamizol-Natrium: Novalgin® 2,5 g-Ampullen (Stand der Information: Juni 2019), Novalgin® Filmtabletten (Stand der Information: Juni 2019).

Fachinformation Nadroparin-Calcium: Fraxiparin® Fertigspritze (Stand der Information: Jänner 2019).

Fachinformation Pantoprazol: Pantoloc® 40 mg-Trockenstechampulle (Stand der Information: September 2019), Pantoloc® 20mg-Filmtabletten (Stand der Information: September 2019).

Flexikon (2017): Nutzen-Risiko-Abwägung. [online]
<https://flexikon.doccheck.com/de/Nutzen-Risiko-Abw%C3%A4gung> [Abgerufen am 02.02.2021].

Geisslinger, G. und Menzel, S. (2017): Wenn Arzneimittel wechselwirken – Wichtige Interaktionen erkennen und vermeiden. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S. 4-6.

Hach-Wunderle, V., Konstantinides, S., Riess, H., Wildberger, J.E., Gerlach, H., Noppeney, Th., Schellong, S., Abholz, H.-H., Buerke, M., Schäfer, W., Solomayer, E.-F., Wohlgemuth, W., Blank, W., Kopp, I., Spannagl, M. und Volk, Th. (2017): Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. [online] Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002k_S2k_VTE_Venenthrombose-Lungenembolie_2017-04.pdf [Abgerufen am 22.10.2020].

Jaehde, U., Radziwill, R. und Kloft, C. (2010): Klinische Pharmazie – Entwicklung, Ziele, Perspektive. in: Jaehde, U., Radziwill, R. und Kloft, C. (Hrsg.) *Klinische Pharmazie - Grundlagen und Anwendung*, 3. Aufl., Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S. 3, S. 3-6.

Kirch, W. (2011): Grundsätzliche Elemente der klinischen Pharmakologie. in: Wehling, M. (Hrsg.) *Klinische Pharmakologie*, 2. Aufl., Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 4.

Kirch, W. und Engwicht, A. (2005): Definition und Häufigkeit der Fehldiagnose. [online] in: Kirch W. (Hrsg.) *Fehldiagnosen und Patientensicherheit*. Berlin, Heidelberg: Springer, https://doi.org/10.1007/3-540-27538-X_1 [Abgerufen am 04.01.2021].

Kopp, I., Müller, W., Lorenz, W. (2003): 8. Rundbrief: Die zentrale Rolle von Outcome in Leitlinien und Disease-Management Programmen. [online] AWMF online. https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/Publicationen/rb8.pdf [Abgerufen am 18.12.2020].

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2020): Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2, 2020, AWMF-Registernummer: 128/001OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/> [Abgerufen am 22.10.2020].

Lee, A. und Thomas S. H. L. (2003): Adverse drug reactions. in: Walker, R. und Edward, C. (Hrsg.) *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 3. Aufl., New York: Churchill Livingstone, S. 33-46.

Mainz, A. (2013): Medikamentenmonitoring. [online] – Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-037I_S1_Medikamentenmonitoring_2016-11-abgelaufen.pdf [Abgerufen am 30.11.2020].

Masnoon, N., Shakib, S., Kalisch-Ellett, L., und Caughey, G. E. (2017): What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*, 17(1), 230.

Mikula, K. (2012): Fachbereichsarbeit – Prüfung der Effektivität des Allergiechecks in der Software eMedic®.

Österreichische Apothekerkammer (o.J.) [a]: Pharmakovigilanz. [online] <https://www.apothekerkammer.at/Internet/OEAK/newspresse.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/6a358a80d3feb57bc1256c3e002dca2c?OpenDocument> [Abgerufen am 16.11.2020].

Österreichische Apothekerkammer (o.J.) [b]: Fachinformationsverordnung 2008. [online] <https://www.apotheker.or.at/Internet/OEAK/newspresse.nsf/webPages/94D696786437F457C1256FAB004211E7?OpenDocument> [Abgerufen am 07.12.2020].

Probst, W. und Frey, O. R. (2007): Klinische Pharmakokinetik. in: Högger, P. und Strehl, E. (Hrsg.) *Repetitorium Klinische Pharmazie*, Eschborn: Govi-Verlag, S.19-23, S. 26.

Statistik Austria (2020) [a]: Bevölkerungsprognose 2020. [online] http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/

demographische_prognosen/bevoelkerungsprognosen/index.html#index1 [Abgerufen am 30.11.2020].

Statistik Austria (2020) [b]: Gesundheitsbefragung 2019 – Medikamentenkonsum 2019. [online]
https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/gesundheitsversorgung/medikamentenkonsum/index.html [Abgerufen am 30.11.2020].

Stuck, B. A., Popert, U., Beule, A., Jobst, D., Klimek, L., Laudien, M., Lell, M., Vogl, T. J. (2017): Rhinosinusitis. [online] - Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Berlin, AWMF-Register-Nr. 017/049 und 053-012. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-049_und_053-012l_S2k_Rhinosinusitis_2019-04_01.pdf [Abgerufen am 20.10.2020].

UpToDate – Lexicomp (o. J.): www.uptodate.com [online] [Abgerufen am 07.10.2020].

World Health Organization (o. J.): Pharmacovigilance. [online]
<https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/pharmacovigilance> [Abgerufen am 16.11.2020].

Wooten, J. M. (2012): Pharmacotherapy considerations in elderly adults. *Southern Medical Journal*, 105(8), S. 437-445.

Zschocke, J. (2018): Pharmakogenetik und Pharmakogenomik. in: Schaaf, C.P. und Zschocke J. (Hrsg.) *Basiswissen Humangenetik*, Berlin, Heidelberg: Springer, S. 127-135.