



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Dosierungskorrektheit und Arzneimittel-Arzneimittel- Interaktionen bei Hämodialyse-Patienten

verfasst von

Michelle Hana

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2014

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt: Diplomstudium Pharmazie

Betreut von: Ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Rosa Lemmens-Gruber

„Nicht was du bist,
ist, was dich ehrt.
Wie du es bist,
bestimmt deinen Wert.“
(Friedrich Rückert)

Danksagung

Ich möchte mich an erster Stelle bei Frau ao. Prof. Dr. Rosa Lemmens-Gruber für die gute Betreuung und die Möglichkeit, meine Diplomarbeit in diesem interessanten Themengebiet zu schreiben, bedanken!

Großer Dank gilt meinem Betreuer in der Anstaltsapothek des AKH Wien, Mag. pharm. Dr. Gunar Stemer, aHPh, für die professionelle und kompetente Hilfe, die unzähligen Besprechungen und die raschen Korrekturen – kurz gesagt für die einmalige Betreuung!

Univ. Prof. Dr. Bruno Watschinger von der chronischen Dialysestation des AKH Wien danke ich für die schnelle und übersichtliche Bereitstellung der Patientendaten und die gute Zusammenarbeit!

Meiner Mutter Andrea möchte ich für die jahrelange intensive Unterstützung danken, ohne sie wäre ein erneuter Studienbeginn nicht möglich gewesen und ich wäre heute nicht der Mensch, der ich bin. Danke, dass du immer für mich da bist! Meinen Geschwistern Sarah, Flora und Fiona, die ein wichtiger Teil meines Lebens sind, bin ich für den familiären Zusammenhalt dankbar - dies gibt viel Kraft für andere Bereiche, es ist schön, dass ich euch hab!

Meinem Freund Daniel, der mein Leben in den letzten Jahren mit so viel Freude, Glück und Liebe bereichert hat, gilt besonderer Dank. Ohne ihn hätte ich mein Studium nicht in dieser Zeit beendet. Danke für dein Verständnis, dein offenes Ohr und deine Unterstützung in allen Belangen, dein Rückhalt und deine Motivation waren und sind mir immer eine große Hilfe. Du bist wunderbar!

Last but not least möchte ich allen Freunden und Verwandten, die mich in den letzten Monaten bei meiner Arbeit und während meines Studiums unterstützt und motiviert haben, meinen herzlichen Dank aussprechen!

Inhalt

1. Einleitung.....	1
1.1. Grundlagen zu Nierenfunktion und Niereninsuffizienz.....	1
1.2. Pathophysiologische Veränderungen durch Niereninsuffizienz	6
1.2.1. Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes.....	6
1.2.2. Störungen bei Metabolismus und Ausscheidung von Stoffwechselprodukten	8
1.3. Ernährung des Hämodialysepatienten	11
1.4. Comorbiditäten des chronisch Nierenkranken	15
1.5. Besonderheiten der Arzneimitteltherapie von HD-Patienten.....	27
1.5.1. Pharmakokinetik.....	27
1.5.2. Pharmakodynamik.....	29
1.5.3. Dosierungsanpassung bei HD-Patienten	30
1.6. Dosierungsanpassung bei kontinuierlicher Nierenersatztherapie	31
1.6.1. Unterschiede zwischen intermittierenden und kontinuierlichen Verfahren	31
1.6.2. Arzneistoffdosierung unter CRRT	32
1.7. Arzneimitteltherapie-assoziierte Probleme bei HD-Patienten.....	33
1.7.1. Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen.....	34
1.7.2. Dosierungsfehler	37
1.7.3. Compliance	39
1.7.4. Möglichkeiten für die Klinische Pharmazie	40
2. Ziele der Arbeit	43
3. Methodik	44
4. Resultate.....	51
4.1. Studienpopulation	51
4.2. Medikation	53
4.3. Dosierungskorrektheit.....	57
4.4. Interaktionen.....	80
4.4.1. Zusammenhang zwischen der Anzahl an Arzneistoffen und erkannten Interaktionen	80
4.4.2. Konkordanz der Datenbanken bei der Beurteilung des Schweregrads.....	85
4.4.3. Top 25 Interaktionen	100
5. Diskussion	106
6. Zusammenfassung.....	117
7. Abstract Deutsch	121
8. Abstract Englisch	122

9. Abkürzungsverzeichnis	123
10. Abbildungsverzeichnis	125
11. Tabellenverzeichnis	127
12. Literaturverzeichnis	129
13. Anhang.....	143
Lebenslauf	147

1. Einleitung

1.1. Grundlagen zu Nierenfunktion und Niereninsuffizienz

Die Niere als lebenswichtiges Organ erfüllt verschiedene wichtige Funktionen im Körper. Sie reguliert den Wasser- und Elektrolythaushalt, den Säure-Basen-Haushalt und dient der Regulierung des Blutdrucks. Ein großer Teil der Stoffwechselprodukte wird über die Niere ausgeschieden. Wichtige Funktionen sind weiters die Produktion von Erythropoetin und der letzte Hydroxylierungs-Schritt bei der Produktion von aktivem Vitamin D3 Calcitriol.

Verschiedene Ursachen liegen einer Schädigung der Nierenfunktion zu Grunde. Durch Traumata kann es zu akuten Gewebsverletzungen der Niere selbst kommen, großflächige Zerstörung von Muskelmasse bei Unfällen kann zur sogenannten Crush-Niere und in Folge zu akutem Nierenversagen (AKI, *acute kidney injury*) führen.

Eine chronische Verschlechterung der Nierenfunktion kann durch verschiedene Erkrankungen entstehen, beispielsweise schädigen bei Diabetes glykosylierte Stoffwechselendprodukte (AGE, *advanced glycation endproducts*) die Niere.

Eine Einteilung der Grunderkrankungen, welche die Ursache für eine Niereninsuffizienz darstellen können, wurde von der Organisation ERA-EDTA (*European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association*) erstellt. Die grobe Einteilung in acht *primary renal disease* (PRD) Gruppen ist in Tabelle 1 aufgelistet.

I Glomerulonephritiden	V Vaskuläre Nierenerkrankungen
II Pyelonephritiden	VI Diabetes
III Polycystische Nierenerkrankungen	VII Diverse
IV Hypertension	VIII Nicht bekannt

Tabelle 1: Renale Grunderkrankungen

Chronische Niereninsuffizienz (*chronic kidney disease*, CKD) ist definiert als eine abnorme Nierenstruktur oder -funktion, welche über drei Monate besteht und Auswirkungen auf die Gesundheit hat. Die Klassifizierung erfolgt nach der Ursache, der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und dem Grad der Albuminurie (KDIGO 2012a).

KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) ist eine weltweite Organisation, welche Leitlinien zur Beurteilung und Behandlung von Niereninsuffizienz und Begleiterkrankungen erstellt, deren Anwendung die Behandlungsergebnisse der Patienten verbessern soll.

Die folgende Tabelle zur Definition der Stadien einer chronischen Niereninsuffizienz ist den aktuellen Guidelines von 2012 entnommen.

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				normal to mildly increased	moderately increased	severely increased
				< 30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
GFR categories (ml/min/1,73 m ²) Description and range	G1	normal or high	≥ 90			
	G2	mildly decreased	60 - 89			
	G3a	mildly to moderately decreased	45 - 59			
	G3b	moderately to severely decreased	30 - 44			
	G4	severely decreased	15 - 29			
	G5	kidney failure	< 15			

Tabelle 2: Prognose der Niereninsuffizienz nach GFR und Albuminurie (KDIGO 2012a)

(Farbcodierung: grün: niedriges Risiko – wenn keine anderen Zeichen für eine Niereninsuffizienz vorhanden sind, liegt keine CKD vor; gelb: leicht erhöhtes Risiko; orange: hohes Risiko; rot: sehr hohes Risiko)

Sinkt die Nierenfunktion unter einen bestimmten Grenzwert, so müssen Nierenersatztherapien (NET) geplant werden, um Stoffwechselprodukte zu entfernen und die Homöostase aufrecht zu erhalten. Die österreichische Gesellschaft für Nephrologie empfiehlt mit dem „60/20-Konzept“ folgendes Prozedere: Fällt die Nierenfunktion (GFR) eines Patienten unter 60 ml/min sollte eine Vorstellung in einem Nephrologischen Zentrum erfolgen, um Risikofaktoren für eine Progression feststellen und Gegenmaßnahmen ergreifen zu können. Durch regelmäßiges Feststellen der GFR und der Albuminurie sollte das Fortschreiten der Nierenfunktionsstörung kontrolliert werden. Ab einer GFR von 20 ml/min sollten sowohl Patient als auch Angehörige über verschiedene NET aufgeklärt werden, um die optimale Therapieform für den Patienten zu eruieren. Der Patient sollte für eine NET geschult und vorbereitet werden (beispielsweise durch Lage eines Shuntkatheters) und die präterminale Urämie ist so gut als möglich zu behandeln (ÖGN 2013).

Das letzte Stadium der Nierenfunktionsstörung wird auch als *end stage renal disease* (ESRD) bezeichnet.

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist der am häufigsten benutzte Surrogatparameter zur Bestimmung der Nierenfunktion, wobei zur Messung endogene und exogene Marker verwendet werden können. Meist wird die kostengünstigere Variante gewählt und die Clearance von (endogenem) Creatinin bestimmt, womit die GFR näherungsweise berechnet werden kann. Die Messung von exogen zugeführtem Inulin wäre aussagekräftiger, allerdings muss dieses intravenös verabreicht werden und mehrere Blutproben über einen Zeitraum entnommen werden, damit ist der Aufwand wesentlich größer.

Creatinin wird glomerulär filtriert und teilweise tubulär sezerniert, nicht aber rückresorbiert. Der Nachteil besteht darin, dass es als endogener Marker teilweise von der Ernährung, vom Körpergewicht und von Arzneimitteln beeinflusst wird, wodurch die Aussagekraft reduziert wird (HASSAN et al. 2009).

KDIGO (2012a) empfiehlt zusätzlich die Beurteilung der GFR mittels Messung des endogenen Markers Cystatin C, wenn die initiale Bestimmung mit Hilfe von Creatinin nicht aussagekräftig genug ist.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, vom Serum-Creatinin auf die GFR zurückzurechnen, am häufigsten wird die Cockcroft-Gault-Formel verwendet:

$$\text{Creatinin Clearance} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht}}{72 \times \text{SerumCreatinin}} (\times 0,85 \text{ wenn weiblich})$$

Creatinin Clearance: [ml/min], Alter: [Jahre], Körpergewicht: [kg], Serum-Creatinin: [mg/dl]

(HASSAN et al. 2009)

Eine weitere Berechnungsmöglichkeit bietet die MDRD-Formel, welche mit Hilfe der Messungen der Studie *Modification of Diet in Renal Disease* erstellt wurde.

$$eGFR = 186 \times (\text{SerumCreatinin})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} (\times 0,742 \text{ wenn weiblich})$$

*Creatinin Clearance: [ml*min⁻¹ *1,73 m⁻²], Alter: [Jahre], Serum-Creatinin: [mg/dl]*

(HASSAN et al. 2009)

Zusätzlich wird hier die ethnische Herkunft berücksichtigt. Obige Formel gilt für Kaukasier, bei Afroamerikanern wird noch mit 1,212 multipliziert.

Die klinische Verwendung dieser Formel ist nur bei einem Ergebnis für $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ möglich, da darüber keine korrekten Werte erhalten werden (HASSAN et al. 2009).

Die *CKD Epidemiology Collaboration* hat in den letzten Jahren verschiedene Formeln zur näherungsweisen Berechnung erstellt. Die CKD-EPI-Formel von 2009, welche das Serum-Creatinin berücksichtigt, liefert ebenso wie die CKD-EPI-Formel von 2012, welche das Serum-Cystatin C verwendet, genauere Werte als die MDRD-Formel.

Eine noch bessere Näherung an die GFR zeigt die CKD-EPI-Formel von 2012, welche beide Messwerte berücksichtigt (LEVEY et al. 2014).

$$135 \times \min\left(\frac{SCr}{\kappa}, 1\right)^\alpha \times \max\left(\frac{SCr}{\kappa}, 1\right)^{-0,601} \times \min\left(\frac{SCysC}{0,8}, 1\right)^{-0,375} \times \max\left(\frac{SCysC}{0,8}, 1\right)^{-0,711} \times 0,955^{Alter}$$

[$\times 0,969$ wenn weiblich] [$\times 1,08$ wenn schwarz]

SCr: SerumCreatinin [mg/dl]; SCysC: Serum Cystatin C [mg/l]; κ ist 0,7 für Frauen und 0,9 für Männer; α ist -0,248 für Frauen und -0,207 für Männer;

(KDIGO 2012a)

Nach wie vor wird jedoch vor allem die Cockcroft-Gault-Formel verwendet, wenn die Nierenfunktion zur Dosisanpassung bestimmt werden soll – unter anderem weil Arzneimittel-Hersteller diese häufig bei der Erstellung der Empfehlungen verwenden.

Verschiedene Arten der NET wurden entwickelt und werden praktiziert.

Bei der Hämodialyse (HD) wird das Blut des Patienten außerhalb des Körpers mit Hilfe einer Maschine über eine semipermeable Membran und Dialysatwasser gereinigt. Das HD-Verfahren beruht auf den physikalischen Prozessen der Diffusion und Ultrafiltration. Bei der Diffusion bewegen sich Moleküle entlang eines Konzentrationsgradienten zwischen Blut und Dialysatwasser in Richtung der niedrigeren Konzentration. Bei der Ultrafiltration ist die hydrostatische Druckdifferenz ausschlaggebend für den Transport der Moleküle. Ist also der Druck auf Seite des Blutes auf Grund der Blutviskosität, des Strömungswiderstandes und des Blutdrucks höher, so werden Moleküle auch ohne Konzentrationsgefälle in Richtung des Dialysatwassers transportiert (BARENBROCK und SCHÄFER 2004).

Die Peritonealdialyse (PD) ermöglicht einen Stoffaustausch zwischen Blut und Dialysatwasser, indem die Flüssigkeit in der Bauchhöhle platziert wird und das Peritoneum

die Funktion einer semipermeablen Membran übernimmt (VYCHYTIL und HAAG-WEBER 2004).

Die Transplantation einer Spenderniere stellt die NET der Wahl dar und erzielt im Idealfall für den Patienten das beste Ergebnis, weil so wieder alle ursprünglichen Funktionen im Körper durch die Spenderniere wahrgenommen werden können. Die beiden vorher erwähnten Dialyseverfahren erzielen dieses Leistungsspektrum nicht und beschränken sich im Wesentlichen auf Übernahme der Ausscheidungsfunktion und Regulation des Flüssigkeitshaushaltes.

Bei der HD muss zwischen einem intermittierenden Verfahren (IHD) und einem kontinuierlichen Verfahren (CRRT, *continuous renal replacement therapy*) unterschieden werden. Patienten mit IHD werden mehrmals wöchentlich für eine bestimmte Zeit (meist 4 Stunden) dialysiert, während bei kontinuierlichen Verfahren Patienten (beispielsweise auf der Intensivstation) dauerhaft an das Dialysegerät angeschlossen sind.

In dieser Arbeit liegt der Schwerpunkt bei ersterer Gruppe: Patienten mit ESRD, welche unter chronischer (intermittierender) Hämodialyse stehen.

In der österreichischen Bevölkerung hat die Anzahl der Patienten, welche eine Nierenersatztherapie benötigen, in den letzten zehn Jahren kontinuierlich zugenommen. 2003 benötigten 6.559 Patienten eine NET, 2012 waren es bereits 8.655 Patienten (+32%) (KRAMAR 2012). Die Bevölkerung in Österreich leidet immer häufiger am metabolischen Syndrom und Lebenserwartung und Durchschnittsalter steigen an. Diese Fakten legen eine weitere Zunahme der Patienten unter NET in Zukunft nahe.

Nach dem letzten Jahresbericht des Österreichischen Dialyse- und Transplantationsregisters von 2012 gab es österreichweit 3.901 Patienten an der chronischen HD. Die Punktprävalenz zum 31.12.2012 betrug 460 HD-Patienten pro Million Einwohner in Österreich.

Nierenersatztherapien stellen einen großen Kostenfaktor im Gesundheitssystem dar. Dazu tragen wie in der Gesamtbevölkerung unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln, auch auf Grund falscher Dosierungen und Arzneimittel-Interaktionen verstärkend bei. Dies gilt es so gut als möglich zu vermeiden.

1.2. Pathophysiologische Veränderungen durch Niereninsuffizienz

1.2.1. Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes

Die Niere spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung des Elektrolyt-Haushaltes. Durch eine verminderte Funktion kommt es meist zu erhöhter Konzentration von Kalium und Phosphat im Blut und zu vermindertem Spiegel von Calcium und Bicarbonat, welche durch Hämodialyse ausgeglichen werden sollen (OBERBAUER und MAYER 2004).

Natrium liegt meist im normalen Bereich, außer es kommt zu einer Hypervolämie, die eine Hyponatriämie nach sich ziehen kann (LEVY et al. 2009). Eine zu hohe Natrium-Einnahme führt über starkes Durstgefühl zu einer vermehrten Wasseraufnahme, wodurch der Plasmaspiegel nicht stark verändert wird. Wasser und Natrium müssen gemeinsam mittels Dialyse entfernt werden (OBERBAUER und MAYER 2004).

Bei Kalium müssen das Gesamtkörperkalium und der Blutspiegel getrennt betrachtet werden. Im Körper liegt bei Patienten mit ESRD meist ein Defizit an Kalium vor. Im Gegensatz dazu kommt es jedoch häufig zu einer Hyperkaliämie, da die Ausscheidung über die Niere stark eingeschränkt ist. Zusätzlich kann es zu einer Verschiebung des Kaliums in den Extrazellulärraum kommen, beispielsweise durch eine Azidose, in katabolen Situationen oder bei Patienten mit Diabetes durch einen Mangel an Insulin (OBERBAUER und MAYER 2004).

Calcium kann bei Patienten mit ESRD normal, hoch oder niedrig sein, je nach Aktivität des Parathormons (PTH) (LEVY et al. 2009). Eine Hypercalcämie kann durch eine erhöhte Aufnahme oder eine erhöhte Freisetzung aus dem Knochen bedingt sein, zu einer Hypocalcämie kommt es sehr selten, da diese eine reflektorische Freisetzung von PTH zur Folge hätte (OBERBAUER und MAYER 2004).

Eine Hyperphosphatämie ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei HD-Patienten assoziiert. Diese Elektrolytstörung kann trotz Dialyseverfahren und einer Reihe unterschiedlicher Phosphatbinder bei vielen Patienten nur suboptimal gebessert werden (HUTCHISON 2009). Durch die verminderte Elimination übersteigt die perorale Aufnahme die Ausscheidung, die dadurch entstehende Hyperphosphatämie verursacht einen sekundären Hyperparathyreoidismus, wodurch es allerdings nicht so sehr zu der „beabsichtigten“

verminderten renalen Reabsorption kommt, sondern vielmehr zu einer vermehrten Freisetzung von Ca-Phosphat aus dem Knochen. Die Eliminierung mittels Dialyse funktioniert nur etwa in den ersten 90 Minuten signifikant, da der Rückfluss aus tieferen Kompartimenten in den Intravasalraum nur sehr langsam vor sich geht (SAUPE und HIRSCHBERG 2004, OBERBAUER und MAYER 2004).

Magnesium wird vor allem über die Niere ausgeschieden, wodurch es meist zu einer leichten Hypermagnesiämie kommt. Eine Eliminierung während der Dialyse findet nicht statt, da das Dialysatwasser meist eine zu hohe Konzentration aufweist, sehr niedrige Konzentrationen werden mit Blutdruckabfällen während der Dialyse in Zusammenhang gebracht. Symptome einer Hypermagnesiämie werden meist nur bei schweren Fällen beobachtet, zu welchen es beispielsweise bei Verwendung magnesiumhaltiger Laxantien oder Antazida kommen kann (OBERBAUER und MAYER 2004). Eine Hypomagnesiämie erhöht die Mortalität von HD-Patienten laut einer Studie von ISHIMURA et al. (2007). Die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) kann die Absorption von Magnesium vermindern (ALHOSAINI et al. 2014).

Bei Patienten mit ESRD sind die Eliminierung von H^+ -Ionen und die Regeneration von Bicarbonat gestört und es kann zu einer metabolischen Azidose kommen. Diese muss während der Dialyse mittels Puffersubstanzen behoben werden. Die früher gebräuchliche Verwendung von Calciumacetat ist mittlerweile obsolet, meist wird Lactat oder Bicarbonat verwendet.

Eine Azidose kann sich katabol auswirken, wobei ein niedriges Patientengewicht mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist. Patienten mit leichtem Übergewicht leben am längsten (SAUPE und HIRSCHBERG 2004).

Eine verminderte Serum-Bicarbonatkonzentration führt zu oder verschlechtert die Osteopathie und fördert die Progression der Niereninsuffizienz. Eine Erhöhung der Bicarbonatkonzentration im Plasma kann diese negativen Auswirkungen bessern (KRAUT und MADIAS 2013).

Deshalb wurde im Laufe der Zeit die Bicarbonatkonzentration des Dialysatwassers erhöht, wobei noch immer nicht geklärt ist, welche Konzentration optimal ist:

DOBRE et al. (2013) berichteten von einer verstärkten Progression der Niereninsuffizienz bei Patienten mit niedrigem Bicarbonat-Spiegel. Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit höherem Spiegel jedoch ein erhöhtes Risiko einer Herzinsuffizienz. TENTORI et al. (2013) zeigten, dass eine erhöhte Bicarbonatkonzentration des Dialysatwassers zu einer erhöhten Mortalität führt, unabhängig von Alter, Geschlecht, Comorbiditäten oder dem Serum-Bicarbonatspiegel. Vermutet wird ein nachteiliger Effekt durch eine metabolische Alkalose nach der Dialysesitzung.

Eine optimale Bicarbonatkonzentration des Dialysatwassers sollte also postdialytisch zu keiner Alkalose führen, sollte aber eine Azidose bis zur nächsten Dialysesitzung verhindern.

1.2.2. Störungen bei Metabolismus und Ausscheidung von Stoffwechselprodukten

Durch eine verminderte Nierenfunktion ist die Ausscheidung von Stoffwechselprodukten gestört, diese Substanzen akkumulieren und werden Urämietoxine genannt. Sie haben eine Reihe unerwünschter Wirkungen, wie zum Beispiel einen erhöhten oxidativen Stress, welcher bei der Entstehung von Artherosklerose und kardiovaskulären Erkrankungen eine Rolle spielt.

Auch advanced glycation endproducts (AGE) als Urämietoxine spielen bei der Entstehung von oxidativem Stress eine Rolle, sind aber zusätzlich noch an Entzündungsreaktionen und abnormer Zellproliferation beteiligt (SUNDER-PLAßMANN und HÖRL 2004).

Harnstoff ist bei Patienten mit ESRD je nach Protein-Einnahme, Status des Flüssigkeitshaushaltes und Leberfunktion verändert (LEVY et al. 2009). Die Ausscheidung findet fast ausschließlich während der Dialyse statt. Paradoxerweise lässt ein erhöhter prädialytischer Wert auf eine gute Clearance schließen, wohingegen ein niedriger Wert auf eine schlechte Clearance während der Dialyse schließen lässt. Eine Erklärung hierfür wäre ein verminderter Appetit bedingt durch die Urämie, wodurch weniger Proteine mit der Nahrung eingenommen werden (KUHLMANN und RIEGEL 2004).

Im Zusammenhang mit Harnstoff muss das Dialysedysäquilibrium-Syndrom beachtet werden. Eine zu schnelle Senkung der Plasmaosmolarität führt zu einer Flüssigkeitsverschiebung vom Extrazellulärraum in Richtung Intrazellulärraum, wodurch es zu einem Hirnödem kommen kann. Die typischen Symptome können von leichten

Kopfschmerzen, über Vigilanzstörungen und Somnolenz bis hin zu Krampfanfällen und Koma führen. Durch langsame Andialyse mit kürzeren, aber häufigeren Sitzungen kann das Problem vermieden werden (OBERBAUER und MAYER 2004).

ZEPEDA-OROZCO und QUIGLEY (2012) geben an, dass die genaue Inzidenz des Syndroms nicht bekannt ist, allerdings von einer Reduktion der Fälle seit Entwicklung der Dialyse ausgegangen werden kann, da Patienten eine wesentlich niedrigere Harnstoff-Blutkonzentration bei Beginn der Dialyse haben als früher. Auch BANSAL und BANSAL (2014) sind der Ansicht, dass das Dialysedysäquilibrium-Syndrom so gut wie nicht mehr vorkommt, da die Andialyse schonender vor sich geht.

Harnsäure kann bei HD-Patienten akkumulieren, allerdings zeigt eine Studie interessanterweise eine inverse Korrelation von Hyperurikämie und Mortalität bei HD-Patienten im Gegensatz zur Normalbevölkerung (LATIF et al. 2011). Allopurinol wird auch bei HD-Patienten zur Senkung des Harnsäure-Spiegels verwendet, TSURUTA et al. (2014) fanden eine Reduktion der Mortalität durch Gabe von Allopurinol nur bei Patienten ohne kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, nicht jedoch in der gesamten Studienpopulation. Auch der häufig verabreichte Phosphatbinder Sevelamer kann den Harnsäure-Spiegel senken, eine Wirkung durch Adsorption wird vermutet (OHNO et al. 2008).

HD-Patienten haben sehr häufig eine Hyperhomocysteinämie als Folge des erhöhten oxidativen Stresses. In der normalen Bevölkerung wird ein erhöhter Homocysteinspiegel (Hcy) mit endothelialen Gefäßläsionen, endothelialer Dysfunktion, Proliferation glatter Muskelzellen und einer Zunahme der vaskulären Monozytenadhäsion in Verbindung gebracht. Die Auswirkungen bei HD-Patienten werden jedoch kontrovers beurteilt. Einerseits verursachen arteriothrombotische Ereignisse eine erhöhte Mortalität, kontrovers dazu kann ein erhöhter Hcy-Spiegel mit einem besseren Ernährungszustand in Verbindung gebracht werden, was wiederum die Mortalität senken würde (SUNDER-PLAßMANN und HÖRL 2004). SULIMAN et al. (2003) konnten in ihrer Studie zeigen, dass der Homocysteinspiegel mit dem Albuminspiegel (welcher erhöht für ein besseres Outcome sorgt) direkt korreliert und ein höherer Hcy-Spiegel bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung die Mortalität senkt. Zwei Meta-Analysen bestätigen obige Ergebnisse: Eine Folsäure- (JARDINE et al. 2012) oder

Vitamin-B-basierte Senkung (PAN et al. 2012) des Plasma-Hcy-Spiegels führt zu keiner Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse.

Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) hat einen gesicherten negativen Effekt auf arteriosklerotische Läsionen. ADMA akkumuliert bei Patienten mit ESRD und inhibiert NO, welches durch seinen vasodilatierenden Effekt antiarteriosklerotisch wirkt (SUNDER-PLAßMANN und HÖRL 2004). Allerdings geht man hier nicht von einer verminderten renalen Clearance als Hauptursache für die Akkumulation aus, sondern von einem verminderten Abbau durch das Enzym *Dimethylarginin dimethylamino-Hydrolase* (DDAH), welches bei erhöhtem oxidativem Stress, Hcy- und AGE-Spiegel eine verminderte Aktivität zeigt (UEDA et al. 2007). ADMA kann als potenter Marker zur Vorhersage der Progression der Niereninsuffizienz bei Patienten mit CKD der Stufe 3 und 4 verwendet werden (EISELT et al. 2014).

β_2 -Mikroglobulin ist die leichte Kette des HLA-Klasse-I-Komplexes und ein weiteres bedeutendes Urämietoxin, da es zu Ablagerungen in Muskeln und Knochen und damit zu einer Amyloidose kommt. Diese kann sich beispielsweise in Form eines Karpaltunnelsyndroms, von Arthralgien oder von pathologischen Frakturen durch intraossäre Ablagerungen äußern. Organmanifestationen sind selten und treten erst nach langjähriger Dialyse, beispielsweise nach 15 Jahren, auf (FLOEGE 2004). Betroffen können beispielsweise Herz oder Gastrointestinaltrakt (GIT) sein, zu visceralen Ablagerungen kommt es aber sehr selten.

Trotz besseren Dialyseverfahren (β_2 -Mikroglobulin kann über high-flux-Membranen eliminiert werden) spielt es immer noch eine Rolle bei HD-Patienten, die Prävalenz von β_2 -Amyloidose wurde jedoch von 68% bei konventionellen Dialyseverfahren auf 28% bei high-flux Dialyseverfahren mit online-hergestellter, ultrareiner Dialysatflüssigkeit reduziert (SCHIFFL 2014). Auch BUSCH et al. (2012) berichten von einer weiterhin hohen Prävalenz des Karpaltunnelsyndroms, welches bei HD-Patienten mit β_2 -Mikroglobulin assoziiert wird.

Ein weiterer interessanter Punkt ist, dass β_2 -Mikroglobulin eine bessere Aussagekraft in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse und die kardiovaskuläre Mortalität bei HD-Patienten hat als bisher verwendete Marker, wie Entzündungsparameter oder die GFR (LIABEUF et al. 2012).

Auch andere Stoffe spielen als Urämietoxine eine negative Rolle bei HD-Patienten: Pseudouridin und Hippursäure hemmen die Glukoseutilisation bei Urämie, Spermin hemmt die Erythropoese, das Calcitrioltoxin vermindert das Ansprechen des Rezeptors auf Calcitriol und Methylguanidin hat unter anderem Anteil an der Entstehung der urämischen Polyneuropathie. Parathormon hemmt die Insulinsekretion, die Erythropoese und die Fibrosierung des Knochenmarks, außerdem wirkt es hämolytisch und kardiodepressiv (SUNDER-PLAßMANN und HÖRL 2004).

Urämie kann sich auf den GIT-Trakt auswirken. Es kommt häufig zu Übelkeit, Erbrechen, bei längerer Dauer kommt es zum Gewichtsverlust und zu urämischem Fötor (Geruch des Schweißes oder der Atemluft nach Urin oder Ammoniak). Bei länger andauernder Urämie ohne Nierenersatztherapie kommt es häufig zu Stomatitis, Gastritis und Enteritis, aber auch eine Pankreatitis oder peptische Ulzera können in Folge eine Rolle spielen (SCHIEPPATI et al. 2005).

1.3. Ernährung des Hämodialysepatienten

HD-Patienten müssen nicht nur mit einem „zu viel“, sondern auch mit einem „zu wenig“ an Stoffen zurechtkommen. Mangelernährung kommt bei HD-Patienten häufig vor und betrifft sowohl die Energiebilanz als auch die Proteineinnahme, sowie Vitamine und Spurenelemente. Gründe dafür sind ein verminderter Appetit, katabole Comorbiditäten, wie Diabetes mellitus, Arteriosklerose oder Lupus erythematoses und der Verlust von Nährstoffen während der Dialyse. Aber auch die verminderte Synthese von Aminosäuren (AS) oder Fettsäuren durch die Niere selbst als Folge der fortgeschrittenen Niereninsuffizienz spielen eine Rolle (SAUPE und HIRSCHBERG 2004).

Ursachen für eine verminderte Nahrungsaufnahme können Übelkeit (häufig durch Urämie bedingt) oder ein veränderter Geschmackssinn sein. Gastrointestinale Beschwerden durch Medikamente wie Phosphatbinder oder urämische und diabetische Gastroparese können verstärkend wirken. Weiters dürfen psychische und soziale Faktoren wie Depression, Einsamkeit, Angst, Alkoholabhängigkeit und Armut nicht außer Acht gelassen werden. HD-Patienten sollten täglich 30-35 kcal/kg Energie und 1-1,2 g/kg Proteine in Bezug auf das ideale Körpergewicht einnehmen (LEVY et al. 2009). (Bei einem Patienten mit einem

Körpergewicht von 70 kg entspricht das etwa 2300 kcal und 80 g Proteine. Im Vergleich dazu benötigt ein gesunder Erwachsener mit gleichem Körpergewicht nur 56 g Proteine. Der erhöhte (tägliche) Bedarf ist in etwa einem dreiviertel Liter Milch oder in 3,5 Eiern oder in 1,2 kg Kartoffeln enthalten (OEGE 2014).)

Mit einem niedrigen Gewicht (BMI unter 30 kg/m^2) wird sowohl eine erhöhte Morbidität als auch eine erhöhte Mortalität in Verbindung gebracht (SAUPE und HIRSCHBERG 2004). PARK et al. (2014) untersuchten dieses obesity paradox in mehreren Studien, demnach haben HD-Patienten mit höherem BMI ein besseres Outcome und eine verminderte Mortalität. Das höhere Gewicht trägt zu einer besseren hämodynamischen Stabilität während der Dialyse bei und urämische Toxine können besser ins Fettgewebe umverteilt werden. Auf der anderen Seite tragen vor allem die chronische Entzündung und das *protein-energy wasting* (PEW) zu einer Gewichtsreduktion bei. PEW beschreibt die Reduktion der körperlichen Ressourcen in Bezug auf Proteine und Energie, also Muskelmasse und Fett.

Deshalb sollte dem Ernährungsstatus des Patienten Aufmerksamkeit geschenkt werden. Als Parameter zur Bestimmung des Ernährungsstatus können der Körperstickstoffgehalt, das Serumalbumin und der *insulin-like-growth-factor-1* (IGF 1) dienen (SAUPE und HIRSCHBERG 2004).

Bei HD-Patienten kommt es zur Störung des Aminosäurehaushaltes, wobei der Spiegel von essenziellen Aminosäuren zu gering ist und erhöhte Konzentrationen von nicht-essenziellen AS festgestellt wurden.

Während der ersten Stunde der Dialyse kommt es zu einem starken Abfall (um etwa 30%) der Aminosäuren im Blut, wodurch es zu keiner weiteren Proteinsynthese kommt. In weiterer Folge kommt es zum Proteinabbau, vor allem im Muskel, was jedoch einen weiteren Verlust während der Dialyse begünstigt. Um dem entgegen zu wirken, kann orale oder parenterale Ersatznahrung verabreicht werden, man spricht von *oral nutrition supplement* (ONS) und *intradialytic parenteral nutrition* (IDPN) (KOPPE und FOUQUE 2014).

Eine Studie mit 186 Patienten zeigte keine Vorteile von ONS + IDPN gegenüber ONS alleine. HD-Patienten ohne Diabetes zeigten einen verbesserten Ernährungsstatus und einen Anstieg des Präalbumins von über 30 mg/L wurde mit einer reduzierten Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht (CANO et al. 2007). Wobei laut MARKAKI et al. (2014) das

Serumalbumin der Wert mit der höchsten Aussagekraft in Bezug auf das Outcome der Patienten ist. Ein Serumalbumin unter 40 g/L erhöht das Mortalitätsrisiko.

KDIGO empfiehlt bei ungenügender Protein- und Energiezufuhr zuerst orale Supplementation und wenn diese nicht ausreicht IDPN, beziehungsweise bei Bedarf tägliche parenterale Supplementation (KDIGO 2000).

TSUNODA et al. (2013) untersuchten den Effekt von Carnitin bei Gabe von IDPN bei HD-Patienten. Während der alleinigen Verabreichung von IDPN legten die Patienten zwar an Fettmasse zu, verloren allerdings Muskelmasse. In Kombination mit Carnitin gewannen die Patienten jedoch Muskelmasse. Carnitin wird dialysiert, wodurch ein Mangel entsteht, welcher wiederum die mitochondriale Energiegewinnung aus Fettsäuren beeinträchtigt. Deshalb könnte eine Ergänzung von Carnitin nicht nur den Effekt von IDPN verbessern, sondern auch das PEW bei Dialysepatienten vermindern. Außerdem kommt es durch Carnitin zu einer Reduktion der chronischen Entzündung und des oxidativen Stresses.

Zwei weitere aktuelle Studien von WEINER et al. (2014) und LACSON et al. (2012) zeigen ebenso den positiven Effekt von ONS bei HD-Patienten und die Reduktion der Mortalität.

Carnitin spielt beim Transport von Fettsäuren in den quergestreiften Muskeln eine Rolle, wobei Acylcarnitin gebildet wird. Bei Dialysepatienten ist der Carnitinspiegel normal bis leicht erhöht, wobei aber auch Acylcarnitin erhöht ist, was mit einem relativen Carnitinmangel gleichzusetzen ist. Eine Messung des Blutspiegels oder der Konzentration in den Erythrozyten ist allerdings für die Bestimmung eines absoluten oder relativen Mangels nicht aussagekräftig. Daher kann bei ungeklärter Müdigkeit und Muskelschwäche eine Therapie mit Carnitin versucht werden, bei einigen Patienten bessern sich die Symptome darauf (SAUPE und HIRSCHBERG 2004).

LEVY et al. schreiben im *Oxford Handbook of Dialysis*, dass zwar noch keine genaue Empfehlung zur Supplementierung von Carnitin abgegeben werden kann, die besten Aussagen derzeit aber zu einer Dosis von 20 mg/kg KG intravenös nach jeder Dialyse gemacht werden können. Doch auch höhere Dosen von über 10 g pro Monat reduzieren die Anzahl der Krankenhausaufenthalte (LEVY et al. 2009).

Studien zeigten auch einen positiven Effekt von Carnitin bei Anämie. So wiesen HD-Patienten unter Carnitin-Therapie eine längere Erythrozyten-Lebensdauer auf, benötigten weniger

Erythropoetin und litten weniger unter hypotensiven Episoden während der Dialyse (ARDUINI et al. 2006).

KDIGO empfiehlt die zusätzliche Gabe von L-Carnitin zur Behandlung von Anämie derzeit nicht, da nicht genügend Daten vorhanden sind (KDIGO 2012b).

Vitamin-K-Mangel entsteht bei HD-Patienten auf Grund einer reduzierten Einnahme. Damit verbunden ist eine reduzierte Glutamat- γ -Carboxylierung verschiedener Proteine, wie das Matrix GLA Protein (MGP) und Osteocalcin, welche beide als Inhibitoren der vaskulären Calcifikation eine Rolle spielen (CRANENBURG et al. 2012). Weiters ist ein Mangel an Vitamin K mit einem erhöhten Risiko für Frakturen verbunden. Die Studie von FUSARO et al. (2012) zeigt einen Zusammenhang zwischen Vitamin-K-Mangel und einem erhöhten Risiko von Wirbelfrakturen, vaskulärer Verkalkung und häufigeren Komplikationen bei HD-Patienten.

Unter einem Eisenmangel leiden viele HD-Patienten. Genauer soll darauf später im Kapitel *Anämie* eingegangen werden.

Ein Mangel an 1,25-(OH)₂-Vitamin D3 ist bei vielen HD-Patienten auch dann vorhanden, wenn eine ausreichende Menge an Vitamin D3 aus der Nahrung aufgenommen wird, da die Metabolisierung zur aktiven Form in der Niere gestört ist. Dadurch funktioniert die Rückkopplung auf die Nebenschilddrüse und die damit verbundene Unterdrückung der PTH-Sekretion nicht im gewünschten Ausmaß. Bei HD-Patienten wird eine extrarenale Produktion von 1,25-(OH)₂-Vitamin D3 beobachtet, allerdings ist diese von der Konzentration der Vorläufersubstanzen abhängig und damit meist nicht ausreichend (SAUPE und HIRSCHBERG 2004). Eine Meta-Analyse von 14 Studien, welche insgesamt fast 195.000 Patienten umfassen, zeigt eine verminderte Mortalität bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bei Substitution von 1,25-(OH)₂-Vitamin D3. Vor allem ist dies bei Patienten mit sekundärem Hyperparathyroidismus der Fall (DURANTON et al. 2013).

KDIGO empfiehlt in Hinsicht auf HD-Patienten eine Vitamin-D-(Analog)- Supplementation, sofern ein Mangel vorliegt oder der PTH-Spiegel zu hoch ist. Liegt jedoch auch eine Hypercalcämie oder eine Hyperphosphatämie vor, sollte die Dosis reduziert oder die Gabe gestoppt werden. Selbiges gilt für eine Hypocalcämie, je nach Schweregrad sollte die Dosis reduziert werden (KDIGO 2009).

Auch Vitamin C, welches durch die Dialyse entfernt wird, sollte substituiert werden und die Gabe von Vitamin B6, von welchem bei HD-Patienten häufig ein Mangel vorliegt, kann funktionelle Störungen der Glutamat-Pyruvat-Transaminaseaktivität beheben und die Produktion von AGE vermindern.

Ein Mangel an Vitamin B12 ist bei Niereninsuffizienten nicht häufiger als in der Normalbevölkerung und auch die Vitamine B1, B2, B5 und Biotin liegen meist im normalen Bereich. Von der Gabe von Vitamin A sollte abgesehen werden, da es zu Intoxikationen kommen kann (SAUPE und HIRSCHBERG 2004).

1.4. Comorbiditäten des chronisch Nierenkranken

Dialysepatienten leiden häufig an verschiedenen Comorbiditäten, wobei vor allem Diabetes, Hypertonie und Adipositas ein Risiko darstellen, eine Niereninsuffizienz zu entwickeln (ÖGN 2013). Schlafstörungen, Osteopathie oder Hauterkrankungen wiederum entstehen oder verschlechtern sich oftmals durch die Niereninsuffizienz.

Dyslipidämie

ESRD-Patienten unter Hämodialyse weisen häufig eine Fettstoffwechselstörung auf, wobei vor allem die Triglyceride (TG) erhöht und der HDL-Spiegel vermindert sind (WANNER 2004). Dyslipidämie stellt einen Risikofaktor dar, eine chronische Niereninsuffizienz zu entwickeln, allerdings kommt es bei ESRD und HD-Patienten zu einer inversen Korrelation zwischen erhöhten Lipidwerten und Mortalität, sodass Patienten mit erhöhtem Cholesterin ein besseres Outcome bezüglich der Sterblichkeit haben. Dies könnte am besseren Ernährungsstatus liegen, welcher damit in Verbindung steht (KALANTAR-ZADEH et al. 2003).

Fibrate bergen bei HD-Patienten ein erhöhtes Risiko einer Rhabdomyolyse und sollten deshalb vermieden werden. Sevelamer, welches häufig als Phosphatbinder eingesetzt wird, senkt den LDL-Wert und reduziert die Koronarverkalkung (KELLER et al. 2004).

Zwei Studien zeigen bei der Therapie mit Statinen keine verminderte Mortalität bei HD-Patienten (FELLSTRÖM et al. 2009) und bei HD-Patienten mit Diabetes mellitus (WANNER et al. 2005).

Nach den aktuellen KDIGO Guidelines zum *Lipid Management* sollte bei Patienten unter HD keine neue Therapie mit Statinen begonnen werden, allerdings sollte eine bereits begonnene Therapie bei der Andialyse von Patienten weitergeführt werden (KDIGO 2013).

Osteopathie

Langjährige HD-Patienten entwickeln oft eine Osteopathie, wobei zwischen *high-turnover* und *adynamer (low-turnover) Osteopathie (adynamic bone disease)* unterschieden wird.

High-turnover-Osteopathie

Durch einen sekundären Hyperparathyroidismus, der bereits bei frühen Stadien der Niereninsuffizienz auftreten kann und unter anderem durch einen Calcitriolmangel und dessen fehlende Rückkopplung auf die Nebenschilddrüse bedingt ist, kommt es zu einem Ungleichgewicht im Calcium-Phosphat-Stoffwechsel. Zusätzlich ist eine Hyperphosphatämie (bedingt durch eine verminderte renale Ausscheidung) an der Entstehung des sekundären Hyperparathyroidismus beteiligt. Auch die häufige metabolische Azidose begünstigt die Progression und fördert die Entmineralisierung des Knochens. Die entstehende Ostitis fibrosa verursacht Schmerzen, es kommt zu einem erhöhten Risiko von Frakturen, Wirbeleinbrüchen und Sehnenabrissen. Zu den extraossären Symptomen zählen Muskelschwäche, Ermüdbarkeit und Pruritus (REICHEL 2004).

Adynamer (low-turnover) Osteopathie

Eine Aluminium-Überladung kann zu einer Reduktion des Knochenstoffwechsels und damit zur adynamen Osteopathie führen. Bei der idiopathischen adynamen Osteopathie konnten einige Risikofaktoren, wie Diabetes mellitus, Lebensalter und Peritonealdialyse bestimmt werden. Außerdem kann eine Vitamin-D-Überdosierung eine Suppression des Knochenumsatzes hervorrufen. Bei dieser Form ist der PTH-Spiegel weniger erhöht als bei der *high-turnover-Osteopathie*. Es kommt zu Knochenläsionen und bei Aluminium-Überladung zu Spontanfrakturen und Myopathien (REICHEL 2004).

Bisphosphonate sind für Patienten mit einer GFR >30 ml/min sicher und bringen einen Benefit, bei Patienten mit einer niedrigeren GFR kommt es allerdings zu einem erhöhten Risiko einer low-turnover-Osteopathie (LIU et al. 2013).

Weiters binden Bisphosphonate nicht nur an Knochenzellen, sondern auch an Kalkablagerungen im Gewebe (OTT 2012). TORREGROSA et al. (2012) berichten von einem positiven Effekt der Bisphosphonate in Hinsicht auf Calciphylaxie, jedoch wurden nur acht Patienten untersucht.

Eine Studie an über 6700 Frauen mit CKD 3 und 4 zeigte keine veränderte Mortalität durch Bisphosphonate bei Patientinnen ohne kardiovaskuläre Zwischenfälle in der Anamnese. Waren jedoch welche vorhanden, kam es durch Bisphosphonate zu einer erhöhten Mortalität (PERKINS et al. 2014).

KDIGO empfiehlt keine Gabe von Bisphosphonaten bei HD-Patienten, sofern nicht unbedingt notwendig, da das Nutzen-Risiko-Verhältnis nach derzeitigem Stand nicht dafür spricht (KDIGO 2012a).

Anämie

Anämie senkt die Lebensqualität (*health related quality of life*, HRQOL) bei HD-Patienten. Eine Erhöhung der Erythrozyten wirkt sich positiv auf die physische Aktivität, Mobilität, Appetit und Schlafverhalten aus. Weiters sind Morbidität und Mortalität bei HD-Patienten mit einem Hämatokrit-Wert zwischen 33 und 36% am niedrigsten (BEIMLER und SCHMALDIENST 2004).

Verschiedene Ursachen sind an der Entstehung der Anämie bei HD-Patienten beteiligt. Eine verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten, welche vermutlich durch eine gestörte Mikrozirkulation in der Milz verursacht wird, spielt eine Rolle. Während der Dialyse kommt es zu Blutverlusten, Blutabnahmen im Rahmen von Laboruntersuchungen tragen ihren Teil dazu bei und auch leichte Verluste über den GIT-Trakt sind in diesem Patientenkollektiv häufig. Eine gestörte Neubildung wird durch eine verminderte renale Erythropoetin (EPO)-Produktion verursacht. Allerdings herrscht kein absoluter EPO-Mangel vor, sondern nur ein relativer, da der zum Ausgleich einer Anämie benötigte Anstieg des EPO-Blutspiegels nicht stattfindet (ECKARDT 2004). Die Produktion von Erythropoetin wird kurz nach der Geburt von der Leber in die Niere verlagert und bei einem Produktionsmangel kann die Leber diese Aufgabe wieder übernehmen. LÖNNBERG et al. (2013) zeigten, dass die Produktion von EPO bei HD-Patienten zu 90 bis 100% in der Leber stattfand.

Therapie mittels Erythropoetin-Stimulation

Doch auch die Gabe von *erythropoetin-stimulating agents* (ESAs) kann die Anämie häufig nicht ausgleichen. Nicht selten zeigt sich eine Resistenz bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, welche beispielsweise durch die chronische Entzündung begünstigt wird. Die dadurch produzierten Cytokine unterdrücken die Proliferation der Erythrozyten-Vorläufer und Hepcidin vermindert die Eisen-Absorption (ICARDI et al. 2013).

Größere Mengen an ESA führen nicht unbedingt zu einem besseren Outcome, da bei einem höheren Hämatokrit-Wert ein Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität gegeben ist. So zeigten auch YANG et al. (2013), dass hohe Dosen an ESA bei einem niedrigen Hämatokrit zwar durchaus positiv für den Patienten sind, hohe ESA-Dosen bei einem höheren Hämatokrit-Wert allerdings zu einer erhöhten Mortalität führen.

Eisensubstitution

Es wird empfohlen die niedrigste effektive Dosis von ESA zu verabreichen. Eine Substitution von Eisen kann dabei unterstützen, da zur Erhöhung des Hämoglobin-Wertes um 3 bis 4 mg/dl etwa 1 g Eisen benötigt wird (SHIRAZIAN et al. 2013). So konnten auch JOSHI et al. (2012) eine Reduktion der ESA-Dosis bei Substitution von Eisen zeigen. Eine intravenöse Therapie ist hierbei effektiver als eine perorale Verabreichung (ALBARAMKI et al. 2012).

Unerwünschte Wirkungen bei der intravenösen Therapie sind unter anderem Eisenüberladung, erhöhte Werte von ungebundenem Eisen, erhöhter oxidativer Stress, ein erhöhtes Arteriosklerose-Risiko und anaphylaktoide Reaktionen bei Dextran-Formulierungen. Deshalb bemängeln SHIRAZIAN et al. (2013), dass bis jetzt das Augenmerk auf die Effektivität der Eisentherapie und die mögliche Risikoreduktion in Bezug auf die ESA-Therapie gelegt wurde, jedoch der direkte Nutzen der Eisentherapie für den Patienten nicht im Zentrum stand.

Auch ist die Beurteilung der Effektivität einer Eisentherapie schwierig, da die verwendeten Parameter wie Ferritin und die Transferrin-Sättigung auf Grund ihrer Variabilität (durch die chronische Entzündungsreaktion bei CKD) nicht gut geeignet sind (CHUNG et al. 2013).

MALOVRH et al. (2010) konnten zeigen, dass eine kontinuierliche, niedrig dosierte Gabe von Eisen zu einer verstärkten Erhöhung des Hämatokrits führt – im Vergleich zu einer höher dosierten einmal wöchentlichen Gabe.

Anämie steht mit Herzinsuffizienz in Verbindung, da der Körper versucht, die reduzierte Sauerstoffversorgung der Organe durch eine Erhöhung des Herzzeitvolumens zu kompensieren. MACDOUGALL et al. (2007) konnten jedoch keinen Benefit bei einer frühzeitigen ESA-Therapie bei (prä-Dialyse) CKD-Patienten feststellen, die Entstehung von linksventrikulärer Hypertrophie wurde nicht signifikant beeinflusst.

Zur Therapie einer Anämie wurden weitere Substanzen verwendet. Androgene sind kostengünstig, aber wegen ihrer Nebenwirkungen umstritten. ADAMU et al. (2012) konnten in ihrer Meta-Analyse einen ähnlich guten Effekt von Nandrolon wie von EPO feststellen, allerdings nur bei männlichen Patienten über 50 Jahren. Für Patienten, welche nicht in diese Kategorie fallen, sind weitere Studien notwendig, ebenso sollte die Langzeit-Sicherheit weiter untersucht werden. KDIGO empfiehlt keine Gabe von Androgenen (KDIGO 2012b).

Ascorbinsäure kann intravenös verabreicht den Eisenmangel ebenso verbessern wie intravenös verabreichtes Eisen (SEDIGHI et al. 2013). Weiters ist die Gabe von Vitamin D zur Verbesserung der Anämie in Diskussion, unabhängig vom Einfluss auf PTH; eine Hypothese ist die direkte Stimulation der Vorläuferzellen der Erythrozyten durch Calcitriol (ICARDI et al. 2013).

Nach den aktuellen Guidelines von KDIGO sollten Patienten regelmäßig auf Anämie untersucht werden, wobei die Diagnose bei Männern ab einem Hb-Wert von unter 13 g/dl und bei Frauen von unter 12 g/dl gestellt wird. Vor der Verabreichung von ESA sollte Eisen substituiert werden und die ESA-Therapie bei einem Hb-Wert zwischen 9 und 10 mg/dl begonnen werden. Der Hb-Zielwert sollte nicht über 11,5 mg/dl liegen (KDIGO 2012b).

Hypertonie

Chronisch niereninsuffiziente Patienten entwickeln eine Hypertonie auf Grund verschiedener Faktoren, wie Volumenüberladung, Sympathikusaktivierung, Stimulierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, erhöhtes Körpergewicht und Gefäßverkalkung. Umgekehrt fördert Hypertonie die Progression der Niereninsuffizienz und verursacht häufig Komplikationen (LEVY et al. 2009).

Eine gute Einstellung des Blutdrucks ist auch nach Beginn der Dialyse von Bedeutung, wobei LEVY et al. (2009) berichten, dass bei Patienten unter längeren Dialysesitzungen (3 Mal pro

Woche 8 h) häufig eine gute Einstellung ohne Medikamentengabe erzielt werden kann. Das reale Trockengewicht kann durch diese Form der Dialyse besser erreicht werden, es kommt zu weniger hypotonen Episoden und die Mortalität wird gesenkt. Ähnliche Effekte konnten bei täglichen kurzen Dialysesitzungen und langer nächtlicher Dialyse festgestellt werden.

Durch Hypertonie und chronische Volumenüberladung kommt es zur Entstehung einer linksventrikulären Hypertrophie, welche direkt mit der kardiovaskulären Mortalität korreliert. Eine verminderte Blutdrucksenkung in der Nacht, renale Anämie und eine verminderte endotheliale NO-Produktion sind weitere Faktoren, welche sich ungünstig auswirken können (HÖRL und HÖRL 2004).

Im Gegensatz dazu wirken sich auch hypotone Episoden schlecht auf die Morbidität aus. Die Gabe von kurz-wirksamen Antihypertensiva (wie Nifedipin oder Diltiazem) vor der Dialyse kann zu Hypotonie und Kollaps führen, weswegen diese Medikamentengruppe eher nach der Dialyse verabreicht werden sollte. Lang-wirksame Antihypertensiva sind davon nicht betroffen und sollten am Dialysetag nicht pausiert werden, da das Risiko einer Hypotonie nicht vermindert wird, die Effektivität aber sehr wohl. Hypotone Zwischenfälle sind nicht nur belastend für den Patienten, sondern erhöhen in Folge auch die Mortalität bei HD-Patienten (LEVY et al. 2009).

Antihypertensiva sollten niedrig dosiert und nur langsam gesteigert werden, bei Betablockern sind lipophile Stoffe (Metoprolol) zu bevorzugen. Ebenso ist bei Digitalispräparaten das hepatisch metabolisierte Digitoxin dem renal ausgeschiedenen Digoxin vorzuziehen (KELLER et al. 2004).

In den aktuellen Guidelines von KDIGO wird empfohlen, dass CKD-Patienten versuchen sollten, ein gesundes Körpergewicht zu erreichen, sich sportlich zu betätigen und sowohl Salz- als auch Alkoholzufuhr auf ein gesundes Maß zu reduzieren. Zur medikamentösen Therapie bei CKD-Patienten werden in erster Linie ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) empfohlen. Der Blutdruck-Zielwert hängt vom Ausmaß der Albuminurie ab. Werden pro 24 h < 30 mg Albumin ausgeschieden, so sollte der Druck auf ≤ 140 mmHg systolisch und ≤ 90 mmHg diastolisch gesenkt werden. Liegt die Albuminurie bei über 30 mg pro 24 h, sollte der systolische Zielwert bei 130 mmHg (bzw. 80 mmHg Diastole) liegen. Dies gilt sowohl für Patienten mit als auch ohne Diabetes (KDIGO 2012d).

Diabetes

Etwa ein Drittel der Dialyse-Patienten leidet unter Diabetes, im Lauf der chronischen Niereninsuffizienz kann es zu einer Insulinresistenz kommen, da die Ausscheidung über die Niere vermindert ist und in Folge die Sensitivität der Gewebe abnimmt. HD-Patienten mit Diabetes haben ein schlechteres Outcome als solche ohne Diabetes. Deshalb ist eine gute Einstellung des Blutzuckerspiegels von besonderer Bedeutung (SCHMIDT et al. 2004).

Diabetiker weisen unter Dialysepatienten die schlechteste Lebensqualität auf, wobei diese in engem Zusammenhang mit Morbidität und Mortalität steht (BEIMLER und SCHMALDIENST 2004).

KDIGO empfiehlt einen Zielwert von 7% HbA1c (KDIGO 2012a). Allerdings kann bei manchen Patienten mit Comorbiditäten, absehbarer Lebenszeit oder erhöhtem Hypoglykämierisiko auch ein höherer Wert empfohlen werden (KDIGO 2012e).

Zur medikamentösen Therapie sollte angemerkt werden, dass Metformin vermieden werden sollte, da die Gefahr einer Laktatazidose gegeben ist (SCHMIDT et al. 2004). Bei oralen Antidiabetika vom Sulfonylharnstoff-Typ kann es durch Kumulation des Wirkstoffs oder der aktiven Metabolite zu verstärkten Hypoglykämien kommen, eine Ausnahme stellt Gliquidon dar, welches nierenunabhängig ausgeschieden wird. Auch ist die Halbwertszeit (HWZ) von Insulin verlängert, vor allem nach der Dialyse kann es zu Hypoglykämien kommen (KELLER et al. 2004).

Schlafstörungen

Schlafstörungen treten bei HD-Patienten häufiger auf als in der Normalbevölkerung und stellen ein wichtiges Problem dar. Die Lebensqualität und die Leistungsfähigkeit werden beeinträchtigt, wobei die Kombination mit einer Sauerstoffunterversorgung zusätzlich eine erhöhte Mortalität bedingt.

Zur Insomnie tragen metabolische Faktoren (wie beispielsweise Urämie) und die damit verbundenen Symptome wie Pruritus und Knochenschmerzen bei. Ein Störfaktor kann natürlich die nächtliche Dialysebehandlung sein und auch Depressionen oder verschiedene Medikamente verhindern einen gesunden Schlafrhythmus.

Weiters zu nennen wäre das *Periodic-leg-movement*-Syndrom, bei dem die periodische Beinbewegung zwar nicht zum Erwachen führt, der Schlaf aber trotzdem nicht erholsam ist (SANNER et al. 2004). Davon zu unterscheiden ist das *Restless-legs*-Syndrom, das mit

Gefühlsstörungen, Schmerzen und Bewegungsdrang einhergeht. Dieses kommt bei 20-60% der Patienten vor und mindert nicht nur die HRQOL, sondern erhöht auch die Mortalität, indem es durch den verminderten Schlaf zu einer Überaktivität des Sympathikus kommt (LEVY et al. 2009).

Schlafstörungen mit eingeschränkter Atmung haben bei HD-Patienten meist andere Ursachen als in der Allgemeinbevölkerung, wo häufig Adipositas eine Rolle spielt. Bei HD-Patienten kann eine verminderte Sensitivität des Atemzentrums ein Grund für das Schlaf-Apnoe-Syndrom sein, wobei der verminderte CO₂-Blutspiegel verantwortlich ist, welcher durch die respiratorische Kompensation der metabolischen Azidose in Richtung der Apnoe-Schwelle verschoben wird. Weiters kann eine Anämie eine Verschlechterung nach sich ziehen. Urämietoxine können auch den zentralen Atemantrieb stören und Ödeme des Pharynx können zu einer mechanischen Einschränkung des Atemwegs führen. Medikamente wie Benzodiazepine oder Muskelrelaxantien führen ebenso zu einer Beeinträchtigung der Atmung während des Schlafs. Eine exakte Diagnose und Therapie ist von besonderer Bedeutung (SANNER et al. 2004).

Die Gabe von Melatonin kann Schlafstörungen bessern, als positiver Nebeneffekt wird auch das HDL erhöht und die Erythropoetin-Dosis kann gesenkt werden (EDALAT-NEJAD et al. 2013). Auch Akkupressur zeigt einen positiven Effekt auf die Schlafqualität bei ESRD-Patienten (SHARIATI et al. 2012). Atemstörungen während des Schlafs können zu einer verminderten kognitiven Funktion führen (KANG et al. 2012). Abhilfe könnte eine nasale CPAP-Behandlung (*continuous positive airway pressure*) schaffen, diese verbessert auch die Nierenfunktion, welche unter der nächtlichen Sauerstoffunterversorgung leidet (KOGA et al. 2013).

Sexuelle Funktionsstörungen

Bei Frauen unter Dialyse kommt es häufig zu Zyklusstörungen und Amenorrhö, auch das Risiko von malignen Genitalveränderungen ist erhöht, was bei Vorsorgeuntersuchungen berücksichtigt werden sollte. Die Koitusfrequenz und Orgasmushäufigkeit ist bei HD-Patientinnen im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich reduziert, wobei dies besonders bei Frauen mit Hyperprolaktinämie der Fall ist. In Zusammenhang damit steht eine erhöhte Häufigkeit von Depressionen. Verbesserte Dialysebedingungen können die sexuelle Aktivität erhöhen, eine besondere Besserung fand nach einer Transplantation statt (BALTZER 2004).

Auch bei Männern unter Dialyse kommt es zu einer Störung der hypothalamisch-hypophysären-gonadalen Achse, was zu Störungen der Libido, erektiler Dysfunktion und Beeinträchtigungen von Orgasmus und Ejakulation führen kann. Ein großer Teil der sexuellen Funktionsstörungen kann auf organische Ursachen zurückgeführt werden, darunter fallen unter anderem Polyneuropathie, ein gestörter arterieller Zufluss sowie eine verminderte venöse Kompression.

Androgenmangel kann ein Grund für eine verminderte Libido sein und eine Substitution kann gleichzeitig den positiven Effekt eines besseren Ernährungsstatus und einer verbesserten Erythropoese mit sich bringen. Allerdings können Androgene einige unerwünschte Wirkungen wie Gynäkomastie, Ödemneigung und Schlafapnoe haben und zu einer Verschlechterung der Niereninsuffizienz beitragen (SCHMIDT und LUGER 2004).

Hauterkrankungen

Die pathophysiologischen Stoffwechselvorgänge schlagen sich auch auf die Haut nieder. So kommt es bei chronischer Niereninsuffizienz zu einer trockenen Haut, einer Reduktion der Schweiß- und Talgdrüsen, zu Pigmentveränderungen und zu einer aktinischen Elastose, womit eine sichtbare Alterung der Haut stattfindet. Weiters kommt es zu Pruritus, welcher durch die Urämie begünstigt und verstärkt wird.

Beginnen die Patienten mit der Hämodialyse, verschlechtert sich die Hautsymptomatik und eine zuvor schon vorhandene Mikroangiopathie wird verstärkt. Der Blutfluss ist deutlich reduziert. Dies kann bis zum Raynaud-Phänomen (Vasospasmen und Minderdurchblutung der Finger und Zehen) führen und trägt verständlicherweise zu einer schlechten Wundheilung bei.

Hautsymptomatik kann sich noch in Form von Calcinosis cutis äußern, welche durch die vorangegangenen Ablagerungen von Calciumphosphat in der Haut entstehen.

Bei der Therapie des Pruritus können UV-Bestrahlung und Salben mit Capsaicin verwendet werden, wodurch es zu einer Linderung des Juckreizes kommt. Auch Lokalanästhetika wie Polidocanol können helfen (BACHARACH-BUHLES und ALTMAYER 2004).

Zur systematischen Therapie können beispielsweise Gabapentin, Antihistaminika wie Desloratadin oder der κ -Opioidagonist Nalfurafin verwendet werden (MANENTI et al. 2009). Eine suffiziente Therapie des Pruritus ist noch nicht gefunden worden, was vor allem vor

dem Hintergrund, dass die HRQOL sinkt und die Mortalität steigt, problematisch ist (KIMATA et al. 2014).

Demenz und Aluminium

Die Gabe von Aluminiumhydroxid war lange Zeit umstritten, seitdem in den 1970er Jahren Aluminium in Verbindung mit Demenz gebracht wurde (DUNEA 2000). Es ist nicht vollständig geklärt, wie viel Aluminium resorbiert und im Knochen abgelagert wird. Seit einigen Jahren wird dieses Bedenken in Bezug auf Aluminiumhydroxid jedoch wieder in Frage gestellt, da die stark erhöhten Blutspiegel auf das Dialysatwasser zurückzuführen waren, welches heute wesentlich reiner ist.

Erhöhte Serumaluminiumwerte werden bei HD-Patienten mit Demenz, mikrozytärer Anämie, Knochenstoffwechselstörungen und Erythropoetin-Resistenz in Verbindung gebracht (GUO und WANG 2011). Neuere Studien zeigen unterschiedliche Ergebnisse, laut SANDHU et al. (2011) sind abnorme Aluminiumspiegel sehr selten und bei regelmäßigen Laborkontrollen oft nur als einzelne Ausreißer zu werten. EDALAT-NEJAD et al. (2014) finden erhöhte Aluminiumspiegel jedoch bei 16,2% (Serum-Aluminium >30 µg/L) oder 26% (>20 µg/L) der Patienten und damit wesentlich häufiger. Deshalb empfehlen sie auch regelmäßige Laborkontrollen und bei erhöhten Werten die Suche nach möglichen Ursachen, wie beispielsweise Trinkwasser. Bei der Beurteilung der Ergebnisse muss jedoch berücksichtigt werden, dass vom Serum-Aluminiumspiegel nicht auf die Ablagerung im Knochen geschlossen werden kann (KAUSZ et al. 1999).

Interessanterweise senkt eine Zink-Supplementation den Aluminiumspiegel im Blut, verbessert den oxidativen Stress und führt zu einem besseren Selen-Status (GUO et al. 2013).

Die aktuellen Guidelines von KDIGO empfehlen, eine Langzeitanwendung mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern zu vermeiden und bei Verdacht auf eine Aluminiumintoxikation, beispielsweise auf Grund vermehrter Frakturen, eine Knochenbiopsie durchzuführen (KDIGO 2009).

Thrombozyten- und Leukozytenfunktionsstörungen

Durch die Urämie kann es zu Störungen der Thrombozytenfunktion kommen, wobei vermutlich intrinsische Effekte eine Rolle spielen und weniger zirkulierende Faktoren, da

Thrombozyten gesunder Spender im Plasma urämischer Patienten ein normales Aggregationsverhalten zeigen. Die Störung äußert sich durch erhöhtes Blutungsrisiko, welches auch zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität beiträgt. Es kommt zu einer verminderten Plättchenzahl und einer verminderten Aggregation. Trotzdem kann es zu thrombotischen Ereignissen bei der Dialyse kommen, da der Kontakt mit Fremdoberflächen eine verstärkte Aggregation und Thrombozyten-Leukozyten-Koaggregate nach sich zieht. Eine Therapie mit Erythropoetin verbessert die Thrombozytenfunktion (SCHMALDIENST und HÖRL 2004a).

Auch Leukozyten weisen eine Dysfunktion bei urämischen Patienten auf, wodurch es vermehrt zu bakteriellen Infektionen kommt. Die Lymphozyten-Zahl ist leicht erniedrigt und Monozyten zeigen eine verminderte Aktivität und eine gestörte Antigenpräsentation (SCHMALDIENST und HÖRL 2004a). Das Infektionsrisiko ist bei HD-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht und Infektionen gelten (mit bis zu 30%) als zweithäufigste Todesursache bei ESRD-Patienten (LEVY et al. 2009).

Auch durch den Kontakt des Blutes mit der Dialysemembran können verschiedene biologische Reaktionen stattfinden. Dazu gehören die Aktivierung von Komplementsystem und von Plasmaproteinen, sowie Thrombozyten, Leukozyten und der Gerinnungskaskade (SCHMALDIENST und HÖRL 2004b).

Um dies zu vermeiden, wurden die heute überwiegend verwendeten biokompatiblen Membranen entwickelt.

Calciphylaxie

Calciphylaxie ist eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung, bei der Ablagerungen von Calcium-Phosphat in den kleineren und mittleren Arteriolen entstehen, wodurch es zu schmerzhaften Durchblutungsstörungen und zu progredienten kutanen Exulcerationen kommt. Diese heilen schlecht, wobei es durch weitere Calcifikation zu Nekrosen und Infektionen kommen kann. Ursprünglich wurde Calciphylaxie vor allem mit Hyperparathyroidismus in Verbindung gebracht. Mittlerweile sind verschiedene weitere Risikofaktoren bekannt, wie weibliches Geschlecht, Adipositas, Diabetes mellitus, hohes Calcium-Phosphat-Produkt und Vitamin-K-Antagonisten (REICHEL 2004).

Calciphylaxie ist mit einer starken Reduktion der HRQOL und mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert, wie BRANDENBURG et al. (2012) feststellten. Es wird weiters die

Vermutung geäußert, dass in Zukunft Vitamin K eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Calcifikation bei chronischer Niereninsuffizienz spielen wird. Derzeit werden zur Therapie Na-Thiosulfat (verbessert die Löslichkeit von Calciumphosphat), Bisphosphonate, Cinacalcet und Corticosteroide verwendet (VEDVYAS et al. 2011).

Depressionen

All diese Einschränkungen und pathophysiologischen Veränderungen durch die Niereninsuffizienz tragen gemeinsam mit der notwendigen Lebensumstellung auf eine mehrmals wöchentliche Dialysesitzung zur möglichen Entstehung von Depressionen bei. Die Prävalenz wird mit etwa 20% unter niereninsuffizienten Patienten angegeben und ist mit einem schlechteren Outcome assoziiert (BAUTOVICH et al. 2014).

Dieses Kapitel abschließend sollen in Tabelle 3 noch einmal übersichtlich jene Symptome nach Häufigkeit sortiert gezeigt werden, mit welchen ESRD-Patienten zu Recht kommen müssen (aus: LEVY et al. 2009).

Symptome in Patienten mit ESRD	
Sehr häufig (>50% der Patienten)	• Erschöpfung • Pruritus • trockene Haut • trockener Mund • Knochen- und Gelenksschmerzen
Häufig (30-50% der Patienten)	• Schlafstörungen • sexuelle Funktionsstörungen • Taubheit oder Kribbeln in den Füßen • Muskelkrämpfe • Schwindel • Beinödeme
Gelegentlich (20-30% der Patienten)	• Übelkeit • Kurzatmigkeit • Husten • Depression/ Angststörungen • Nervosität • Muskelkater • Restless-legs-Syndrom • Verstopfung • verminderter Appetit
Weniger häufig (10-20% der Patienten)	• Erbrechen • Durchfall • Kopfschmerzen • Bauchschmerzen • Konzentrationsstörungen

Tabelle 3: Symptome bei Patienten mit ESRD (nach LEVY et al. 2009)

1.5. Besonderheiten der Arzneimitteltherapie von HD-Patienten

Eine große Anzahl an Arzneistoffen (AST) wird über die Niere ausgeschieden. Verständlicherweise muss die Dosis bei diesen an die Nierenfunktion angepasst werden, allerdings müssen noch weitere Faktoren berücksichtigt werden.

1.5.1. Pharmakokinetik

Bei Patienten mit ESRD und HD-Patienten kommt es zu Veränderungen in der Pharmakokinetik vieler Arzneistoffe.

Absorption

Die Absorption kann durch einen veränderten pH-Wert des Magens erhöht oder vermindert sein. Viele Patienten nehmen Antacida, Protonenpumpenhemmer oder Phosphatbinder ein, welche den Magen-pH anheben. Weiters können eine urämische Gastritis oder eine veränderte Entleerungszeit des Magens eine Rolle bei der Absorption spielen, zu Letzterem kann beispielsweise eine urämische oder diabetische Gastroparese beitragen.

Problematisch sind auch urämisches Erbrechen und Ödeme des Darmtraktes, welche durch die verminderte Ausscheidung von Flüssigkeit entstehen (ARNOUTS et al. 2013).

Im Oxford Handbook of Dialysis wird noch eine Alkalisierung des Speichels erwähnt, welche die Absorption verändern könnte. Außerdem kann es zur Komplexbildung von häufig verwendeten Phosphatbindern mit Arzneistoffen kommen (LEVY et al. 2009).

Zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit kommt es beispielsweise bei einigen Betablockern (wie Propranolol), bei Dextropropoxyphen oder Dihydrocodein. Klinisch relevant ist dies bei letzteren beiden Substanzen, nicht jedoch bei Betablockern (MATZKE und FRYE 2008).

Verteilung

Das Verteilungsvolumen (V_d) ist bei Patienten unter HD verändert. Die Volumenüberladung führt zu einem erhöhten extrazellulären Flüssigkeitsanteil, häufig ist die Muskelmasse reduziert. Hypoalbuminämie, welche durch eine reduzierte Produktion und eine erhöhte renale Ausscheidung zustande kommt, führt zu einer veränderten Plasmaproteinbindung (PPB) verschiedener Arzneistoffe. Urämetoxine verändern zusätzlich die Bindungsstärke an Plasmaproteine (ARNOUTS et al. 2013).

MATZKE und FRYE (2008) geben an, dass saure Arzneistoffe häufig eine verminderte, basische Arzneistoffe jedoch meist eine normale PPB bei ESRD-Patienten aufweisen. Zusätzlich kommt es oft zu einer erhöhten Bindung im Gewebe.

LEVY et al. (2009) führen an, dass Arzneistoffe mit einem großen V_d ($>0,6 \text{ L/kg KG}$) kaum im Plasma zirkulieren und deshalb auch nicht dialysierbar sind.

Berücksichtigt werden müssen diese Veränderungen auch bei der Bestimmung des Blutspiegels eines Arzneistoffes. Beispielsweise wird Phenytoin vermindert an Plasmaproteine gebunden, was durch den erhöhten freien Anteil zu einem verstärkten hepatischen Metabolismus und einer verminderten Plasmakonzentration führt. Deshalb liegt der therapeutische Bereich bei Messung der gesamten Plasmakonzentration bei CKD-Patienten etwas niedriger als bei Nierengesunden. Nur bei Messung der ungebundenen Fraktion ist der therapeutische Bereich gleich dem von Nierengesunden (MATZKE und FRYE 2008).

Metabolismus

Bei Arzneistoffen, welche über die Niere verstoffwechselt werden, kommt es bei Niereninsuffizienz zu einer erhöhten Halbwertszeit. Jedoch wird auch die Metabolisierung über die Leber beeinträchtigt, da es zu Störungen des Cytochrom-P450 (CYP)-Enzym-Systems kommt und der Transportmechanismus über das P-Glycoprotein gestört ist (ARNOUTS et al. 2013). Hierbei muss zwischen akutem Nierenversagen und CKD unterschieden werden, wobei bei Letzterem stärkere CYP-Veränderungen stattfinden können (MATZKE und FRYE 2008).

Auch Phase II Reaktionen, wie Acetylierungen, Glukuronidierungen oder Sulfatierungen, gehen langsamer vor sich als beim Nierengesunden (HASSAN et al. 2009).

Ausscheidung

Durch die Niereninsuffizienz kommt es zu einer verminderten glomerulären Filtration und tubulären Sekretion. Auch die Reabsorption ist gestört, davon sind beispielsweise Aminosäuren betroffen. An diesen Veränderungen sind verschiedene Transporter beteiligt, beispielsweise Kationentransporter, welche neben Kationen auch verschiedene Arzneistoffe (wie etwa Famotidin und Quinidin) transportieren. P-Glycoproteine bedingen eine veränderte Sekretion von kationischen oder hydrophoben Substanzen, wie zum Beispiel

Digoxin oder Vincaalkaloide. Transportsysteme, welche eine Reabsorption von Peptiden ermöglichen, können an einer veränderten Reabsorption von einigen Betalaktamen und ACE-Hemmern beteiligt sein (MATZKE und FRYE 2008).

Zur Anpassung an eine verminderte Ausscheidung reicht oft eine Reduktion der Dosis nicht aus, da auch eine Verlängerung des Dosierungsintervalls zur Vermeidung von Überdosierungen nötig ist (ARNOUTS et al. 2013).

Dialysierbarkeit

Durch die Dialyse können Arzneistoffe aus dem Blutplasma entfernt werden, die Dialysierbarkeit hängt von verschiedenen Faktoren ab. Einerseits spielt das Molekulargewicht eine Rolle, ob ein Stoff die Dialysemembran passieren kann. Eine hohe PPB verhindert ebenso wie ein großes Vd die Entfernung während der Dialyse. Einen geringen Anteil macht die Adsorption an der Dialysemembran aus (LEVY et al. 2009). Weiter einflussnehmende Faktoren sind die Dialysemembran (Porengröße), die Fläche der Membran, welche zum Austausch zur Verfügung steht, und die Flussgeschwindigkeiten von Dialysat und Blut. High-flux-Membranen haben größere Poren als low- oder medium-flux-Membranen und ahmen die Filtrationseigenschaften der Niere damit am besten nach (MATZKE und FRYE 2008).

Auch spielt die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung beim Rückfluss aus tieferen Kompartimenten eine Rolle, was sich vor allem bei Phosphat bemerkbar macht, wo eine signifikante Eliminierung nur in den ersten 90 Minuten der Dialyse stattfindet (OBERBAUER und MAYER 2004).

1.5.2. Pharmakodynamik

Zur veränderten Pharmakodynamik von Arzneistoffen bei CKD gibt es wenig Information. Angenommen wird, dass es zu einer veränderten Rezeptorzahl, zu einer veränderten Bindungsstärke und zu einer veränderten Antwort auf die Bindung kommt (PERAZELLA und PARIKH 2005).

1.5.3. Dosierungsanpassung bei HD-Patienten

Bei Patienten mit ESRD unter HD muss bei vielen Arzneistoffen sowohl auf die verminderte Ausscheidung auf Grund der ESRD als auch auf die erhöhten Verluste durch die HD bei der Dosierungsanpassung Rücksicht genommen werden.

Häufige Methoden der Dosierungsanpassung
Dosisreduktion
Dosierungsintervall-Verlängerung
Gabe einer Supplementärdosis post HD

Eine Verminderung der Dosierung kann auf zwei Arten erreicht werden, entweder die Einzeldosis wird reduziert oder das Dosierungsintervall wird erhöht. Bei gleicher *steady state* Konzentration schwankt der Spiegel bei längerem Dosierungsintervall stärker um die mittlere Konzentration als bei kürzerem Dosierungsintervall in Kombination mit einer niedrigeren Dosis.

Vor allem bei der Antibiotikatherapie sollte dieser Unterschied bedacht werden. Antibiotika, welche zeitabhängig wirken, wie beispielsweise Betalaktame, sollten in einer niedrigeren Dosis aber mit unverändertem Zeitintervall verabreicht werden. Bei konzentrationsabhängig wirkenden Antibiotika, wie Aminoglycosiden, kann es von Vorteil sein, sogar höhere Dosen als beim Nierengesunden zu geben, allerdings mit einem wesentlich längeren Zeitintervall. Wird diese Dosis vor der Dialyse gegeben, so werden hohe Blutspiegel erreicht, durch die anschließende Dialyse werden jedoch Nebenwirkungen vermindert (EYLER und MUELLER 2010).

Weiters sollte berücksichtigt werden, dass bei eingeschränkter Ausscheidung die gemessenen Talspiegel höher sind als bei nierengesunden Patienten. Bei einer Dosisreduktion kommt es zu einer Senkung der Spitzenspiegel und einer Anhebung der Talspiegel. Deshalb muss der gemessene Talspiegel bei niereninsuffizienten Patienten höher liegen, um den gewünschten Spitzenspiegel zu erreichen (KELLER et al. 2004).

Um Verluste von Arzneistoffen bei der Dialyse auszugleichen, muss bei einigen Arzneistoffen eine Supplementärdosis nach der Dialyse verabreicht werden, unter anderem ist dies bei Atenolol und Levetiracetam der Fall. Andererseits werden manche Arzneistoffe mit

größerem Dosierungsintervall *nur* nach jeder Dialysesitzung verabreicht, dies kommt beispielsweise bei Digitoxin, Lamotrigin oder Gabapentin vor.

1.6. Dosierungsanpassung bei kontinuierlicher Nierenersatztherapie

1.6.1. Unterschiede zwischen intermittierenden und kontinuierlichen Verfahren

Akutes Nierenversagen (ANV) kann mittels intermittierender Hämodialyse (IHD) oder mittels eines kontinuierlichen Verfahrens (*continuous renal replacement therapy*, CRRT) therapiert werden. Bis heute ist es nicht gelungen, ein „geeigneteres“ Verfahren festzulegen, die aktuellen Guidelines zu AKI von KDIGO sprechen nur für hämodynamisch instabile Patienten und für solche mit Hirnödem eine Empfehlung für CRRT aus (KDIGO 2012c).

Gründe für keine Bevorzugung eines Verfahrens sind, dass Patienten mit AKI eine sehr individuelle Therapie benötigen, die auf Grunderkrankungen, Comorbiditäten, Begleittherapien und Komplikationen Rücksicht nimmt. Zusätzlich ist auch der Krankheitsverlauf von Bedeutung. Eine Therapie, die zu Beginn für den Patienten optimal ist, muss es nicht während des weiteren Krankenhausaufenthalts bleiben.

Vorteile des kontinuierlichen Verfahrens sind, dass es zu einer wesentlich langsameren Elimination kommt, die damit auch schonender für den (kreislaufinstabilen) Patienten ist. Die langsamere Eliminierung ermöglicht einen besseren Ausgleich zwischen Intra- und Extrazellulärraum, wodurch die Gefahr eines Dysäquilibrium-Syndroms oder der Verschlechterung eines Hirnödems vermindert wird.

Intermittierende Verfahren wiederum ermöglichen die raschere Entfernung von Stoffen, was teilweise auch gewünscht ist, beispielsweise im Falle einer Hyperkaliämie oder einer Laktatazidose. Weiters bietet das intermittierende Verfahren eine bessere Planbarkeit von diagnostischen Verfahren oder chirurgischen Interventionen.

Eine aktuelle Studie mit 161 Patienten konnte keine Unterschiede zwischen den beiden Verfahren in Bezug auf Überleben oder Besserung der Nierenfunktion feststellen (RAUF et al. 2014).

Auch GHAMRAMANI et al. (2008) fanden in ihrem Vergleich von Studien und Meta-Analysen keine signifikante Verbesserung durch CRRT im Vergleich zu IHD in Bezug auf das Überleben der Patienten. Ein anderer Vergleich verschiedener Studien und Meta-Analysen von 2008

unterstrich die Wichtigkeit, bei jedem Patienten individuell zu entscheiden, welche Therapie optimal ist (DAVIES und LESLIE 2008).

Im Gegensatz dazu fanden BELL et al. (2007) ein besseres Outcome der Nierenfunktion bei Patienten unter CRRT, wenn auch keinen Unterschied der Mortalität. CHO et al. (2006) berichteten wiederum von einer erhöhten Mortalität der Patienten unter CRRT, das Ergebnis könnte jedoch durch den unterschiedlichen Schweregrad der Erkrankung der Patienten verzerrt sein.

Auch der Kostenfaktor spielt eine wichtige Rolle, so ziehen KLARENBACH et al. (2009) wenn möglich IHD vor, da CRRT kostenintensiver ist, jedoch keine Vorteile gegenüber IHD gezeigt werden konnten.

1.6.2. Arzneistoffdosierung unter CRRT

Die Entfernung von Arzneistoffen während CRRT hängt vom jeweiligen Verfahren, der Flussrate von Ultrafiltrat oder Dialysat, dem Filter und der Restfunktion der Niere des Patienten ab. Diese Faktoren können sich bei einem Patienten im Laufe der Zeit verändern. Im Allgemeinen wird mehr Arzneistoff als bei der IHD durch das Verfahren eliminiert. Bei nicht entsprechender Anpassung der Dosis an das Verfahren, sondern nur an die Nierenfunktion, kann es zu Unterdosierungen kommen. Sicherheit bietet gegebenenfalls eine Bestimmung des Blutspiegels des Arzneistoffs (THOMPSON 2008).

CHURCHWELL und MUELLER (2009) beschreiben die Dosisfindung für Patienten unter CRRT, wenn noch keine Empfehlung für diesen Arzneistoff vorhanden ist. Mit Hilfe von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parametern (MW, PPB, Vd), welche meist in der Fachinformation zu finden sind, und Wissen über die verwendete Dialysemembran kann die richtige Dosis gefunden werden. Vor allem bei Antibiotika, deren Konzentration in einem bestimmten Bereich liegen soll, empfiehlt sich eine Kontrolle des Blutspiegels wenn möglich.

Natürlich hängt auch bei CRRT (wie bei IHD beschrieben) die Entfernung von Vd, PPB und Molekulargewicht ab.

CHURCHWELL und MUELLER geben weiter an, dass bei einer Clearance von <25% der Gesamtkörperclearance eine Anpassung der Dosis häufig nicht nötig ist. Sonst kann annäherungsweise eine normale Loading-Dose und die gleiche Erhaltungsdosis wie für Patienten mit einer Creatinin-Clearance von 30-50 ml/min verabreicht werden.

BUGGE (2001) empfiehlt für nicht-toxische Arzneistoffe eine Dosiserhöhung von 30% über der Dosis für Niereninsuffiziente.

In aktuellen Kompendien sind für viele Arzneistoffe mittlerweile Dosierungsempfehlungen für kontinuierliche Verfahren vorhanden, wie beispielsweise in den beiden in dieser Arbeit verwendeten Referenzen *Drug Prescribing in Renal Failure* (ARONOFF et al. 2007) und *The Renal Drug Handbook* (ASHLEY und CURRIE 2009).

1.7. Arzneimitteltherapie-assoziierte Probleme bei HD-Patienten

HD-Patienten als Polypharmazie-Patienten haben ein besonderes Risiko für Medikations-assoziierte Probleme. MANLEY et al. (2005) haben bei ihrer Meta-Analyse eine Einteilung dieser Probleme in 9 Kategorien vorgenommen, welche einen guten Überblick über die möglichen Probleme und ihre Häufigkeit geben.

Indikation ohne Arzneistoff-Therapie	Ungenügende Laborkontrollen
Arzneistoff-Therapie ohne Indikation	Überdosierungen
Falsche Arzneistoffwahl	Unterdosierungen
Problematik, das nötige Medikament nicht zu erhalten	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
	Arzneimittel-Interaktionen

Tabelle 4: Arzneimitteltherapie-assoziierte Probleme (nach: MANLEY et al. 2005)

„Indikation ohne Arzneistoff-Therapie“: Eine nötige Behandlung mit einem Medikament wird nicht durchgeführt, beispielsweise wird Patienten nach einem Myokardinfarkt oder Insult keine Antikoagulations-Therapie verordnet (MANLEY et al. 2005).

Bei einer „Arzneistoff-Therapie ohne Indikation“ ist zwar das Risiko von Nebenwirkungen gegeben, allerdings ohne den therapeutischen Nutzen, dazu könnte beispielsweise eine fortgeführte Therapie mit Diuretika zählen, obwohl der Patient anurisch geworden ist. Ergänzend ist hier die nicht notwendige Kostenbelastung für den Patienten und das Gesundheitssystem zu erwähnen (MANLEY et al. 2005).

Zur „falschen Arzneistoff-Wahl“ kommt es, wenn für eine Erkrankung oder ein Symptom ein falscher oder nicht optimaler Arzneistoff verwendet wird, wie beispielsweise Benzodiazepine bei depressiver Symptomatik bei älteren Patienten. Ein anderes Beispiel wäre die Erhöhung

der Erythropoetin-Dosis statt der nötigen Gabe von Eisen bei Patienten mit einem niedrigen Hämatokrit-Wert und Eisenmangel (MANLEY et al. 2005).

Die „Problematik, das nötige Medikament nicht zu erhalten“, kommt in Ländern mit anderem Gesundheitssystem vermutlich häufiger vor als in Österreich. Vor dem Hintergrund, dass viele Menschen unter der Armutsgrenze leben, darf diese Problematik jedoch nicht vergessen werden. Programme der Caritas zielen auf eine Sicherstellung der notwendigen medizinischen Versorgung und der Arzneimitteltherapie für Menschen ohne Versicherung ab (CARITAS 2014). Es ist jedoch nicht geklärt, wie oft nötige Medikamente von Patienten nicht erhalten werden.

Vor allem bei Arzneistoffen, deren Blutspiegel in einem genauen therapeutischen Bereich liegen sollen, kann es zu „ungenügenden Laborkontrollen“ kommen. Weitere Beispiele sind ungenügende Kontrollen des Lipidprofils bei kardiovaskulärem Risiko oder der Schilddrüsenparameter bei der Gabe von Amiodaron (MANLEY et al. 2005).

Problematisch sind natürlich Dosen außerhalb des therapeutischen Rahmens, wodurch es zu „Überdosierungen“ und „Unterdosierungen“ kommen kann. „Adverse drug reactions“ (ADR) machen einen großen Teil der Arzneimittel-assoziierten Probleme aus und stellen einen beträchtlichen Kostenfaktor dar (MANLEY et al. 2005).

Zu guter Letzt sind noch „Arzneimittelinteraktionen“ zu nennen, wobei Arzneimittel miteinander interagieren können (*drug-drug-interaction*, DDI) oder auch mit Nahrungsmitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln. Um DDIs zu vermeiden, wurden Datenbanken entwickelt, welche potentielle Wechselwirkungen aufzeigen können (MANLEY et al. 2005).

1.7.1. Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen

Eine aktuelle Meta-Analyse zeigte, dass DDIs eine bedeutende Ursache für Krankenhausaufenthalte und ambulante Besuche sind. Außerdem verlängern DDIs die Aufenthalte und sind mit höheren Kosten assoziiert. Als besondere Risikofaktoren gelten höheres Alter, Polypharmazie und verschiedene Ärzte, welche einem Patienten Arzneimittel verschreiben. Zusätzlich verwenden Patienten häufig OTC-Präparate (*over the counter*: Arzneimittel, welche nicht rezeptpflichtig sind), von denen Ärzte häufig nichts wissen. Interessanterweise war die DDI-Rate in retrospektiven Studien häufig höher als in prospektiven, wobei weiters bei der Untersuchung der Krankengeschichte mehr

Interaktionen gefunden wurden als bei anderen Methoden. Etwa 1,1% der Krankenhausaufenthalte und 0,1% der Ambulanzbesuche sind mit DDIs assoziiert (DECHANONT et al. 2014).

Eine ältere Untersuchung zeigt den Zusammenhang zwischen Interaktionen und Anzahl der eingenommenen Arzneistoffe auf folgende Weise: 13% der Patienten, welche 2 Arzneistoffe einnehmen, haben eine DDI. Werden 5 Arzneistoffe eingenommen, so zeigen schon 40% der Patienten eine DDI und bei 7 oder mehr Arzneistoffen kommen DDIs schon bei 80% der Patienten vor (CADIEUX 1989).

NOBILI et al. (2009) zeigen, dass vor allem ältere Patienten von DDIs betroffen sind und auch eine höhere Anzahl von Arzneistoffen eine höhere Anzahl an Interaktionen mit sich bringt. OBRELI-NETO et al. (2012) fanden in ihrer Studie, dass es bei 6% der Patienten zu einer unerwünschten Wirkung durch Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen kam, welche vermeidbar gewesen wären. AHMAD et al. (2014) stellten fest, dass bei älteren Patienten im Durchschnitt 2,9 Arzneimittel-assoziierte Probleme gefunden werden, wobei 10% davon durch DDIs entstehen.

ESPINOSA-BOSCH et al. (2012) untersuchten publizierte Studien (zwischen 1990 und 2008) in Bezug auf Arzneimittelinteraktionen und deren Prävalenz. Demnach konnten bei 15 bis 45% der Patienten Arzneimittel-Interaktionen gefunden werden, wobei die Anzahl an Interaktionen pro Patient durchschnittlich zwischen 0,37 und 1,06 lag.

TORA et al. (2014) untersuchten Daten eines der Unterstützung der Ärzte dienenden Computerprogramms (*clinical decision support system – electronic expert support*) und fanden Warnungen bei 76% der Patienten, wobei pro Patient im Durchschnitt 2,2 Warnungen gegeben wurden. DDIs machten 37% der Warnungen aus.

In Hinsicht auf Patienten mit CKD oder ESRD mit oder ohne Nierenersatztherapie, berichten WEIR und FINK (2014), dass es trotz der verfügbaren Datenbanken zur Unterstützung des Fachpersonals immer noch zu vielen Arzneimittel-assoziierten Problemen kommt.

Elektronische Unterstützung zur Vermeidung von unerwünschten DDI

Datenbanken (DB) wurden zur Unterstützung des medizinischen Personals entworfen, um während des Verschreibungsprozesses auf Interaktionen aufmerksam zu machen und bei Bedarf Änderungen vorzunehmen.

Ein Vergleich zwischen einem Computerprogramm und einem speziell ausgebildeten und erfahrenen Notfallmediziner zeigte eine schlechtere Sensitivität und Spezifität von Letzterem in Bezug auf erkannte Arzneimittel-Interaktionen. Das Computerprogramm ist also trotz der guten Ausbildung eines Arztes eine nützliche Hilfe (LANGDORF et al. 2000). Auch GHIBELLI et al. (2013) zeigten in ihrer Studie, dass ein unterstützendes Computerprogramm (CPSS, *computerized prescription support system*) die Anzahl an Arzneimittel-Interaktionen reduzieren kann.

Bei vielen aufgezeigten Interaktionen kommt es jedoch zu keiner Änderung der Verschreibung durch den Arzt. Eine Studie zeigte, dass 91% der gezeigten Warnungen durch ein CPOE-System (*computerized physician order entry system*) von Ärzten übergangen wurden. In Bezug auf DDIs steigt der Prozentsatz sogar auf 98% an. VAN DER SIJS et al. (2009) geben aber zu bedenken, dass ein „Übergehen“ der Warnung nicht mit einem „Ignorieren“ gleichzusetzen ist, da der Arzt durch die Warnung beispielsweise mehr Labor- oder EKG-Kontrollen veranlasst hat. Interessanterweise sind in dieser Studie 20 Wechselwirkungen für 76% der übergangenen Warnungen verantwortlich, was die Frage aufwirft, ob es hier zu einer falsch positiven Wertung gekommen ist. Eine erneuerte Evaluierung wäre wichtig um die Spezifität zu erhöhen. WEINGART et al. (2009) gingen der Frage nach, ob Datenbanken denn einen Vorteil bringen, wenn doch über 90% der Interaktions-Warnungen übergangen werden. Es konnte gezeigt werden, dass unerwünschte Wirkungen vermieden wurden und Kosten gesenkt wurden. Auch ANDERSSON et al. (2013) zeigten in ihrer Studie, dass Interaktionsdatenbanken, welche Warnungen während der Verschreibung abgeben, DDIs um 17% senken können.

Ein Problem, welches Datenbanken mit sich bringen, ist, dass Warnungen bei „zu vielen“ Interaktionen zu einer „Ermüdung“ oder „Abstumpfung“ des Arztes führen können.

So zeigt auch eine Studie von WEINGART et al. (2003), dass Warnungen durch CPOE-Systeme von Ärzten meist übergangen werden, sowohl in Bezug auf Allergien als auch auf Interaktionen. Interessanterweise kommt es bei den „ignorierten“ Interaktionen meist zu keiner unerwünschten Wirkung, was die Vermutung nahe legt, dass die „Schwelle“ der Warnungen zu niedrig gelegt ist. Von Vorteil wäre deshalb, dass diese Interaktionen in der

Datenbank „individualisiert“ werden können, und so der Arzt selbst einstellen kann, welche von vornherein unterdrückt werden sollen.

Für eine mögliche Individualisierung der Datenbanken spricht auch die Tatsache, dass Allgemeinmediziner Interaktionen sehr unterschiedlich bezüglich ihrer klinischen Relevanz bewerten. Eine Anpassung der DB an die eigenen Bedürfnisse könnte so die „Ermüdung“ des Arztes, auf Warnungen zu reagieren, vermindern (STRASBERG et al. 2013).

Ein weiteres Manko von Datenbanken ist, dass zwischen den einzelnen Programmen große Unterschiede bei der Beurteilung der Relevanz beziehungsweise des Schweregrades der einzelnen Interaktionen bestehen. FAR et al. (2012) bemängeln, dass Datenbanken nach unterschiedlichen Kriterien bewerten und meist der Algorithmus, nach dem bewertet wurde, nicht ersichtlich ist. Die Akzeptanz der Ärzte könnte durch einen transparenteren Entscheidungsweg erhöht werden.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass es nötig ist, die Datenbanken so zu gestalten, dass es zu keiner übermäßigen Anzahl an Warnungen kommt, um den Arzt damit nicht zu überlasten und wichtige Wechselwirkungen nicht übersehen werden. Dazu könnte eine Individualisierung der DB für den einzelnen Arzt, eine Unterstützung durch spezifische Berufsgruppen und die Erhöhung der Spezifität und Sensitivität der DB beitragen. Auch eine transparente Einteilung des Schweregrads in eine brauchbare Anzahl an Kategorien könnte zu einem besseren Umgang mit Arzneimittel-Interaktionen führen.

1.7.2. Dosierungsfehler

Die bei CKD- und HD-Patienten meist notwendige Anpassung der Arzneistoffdosis findet in vielen Fällen nicht statt. MCDONNELL und JACOBS (2002) untersuchten in einer kleinen Studie über 11 Monate *adverse drug reactions* im Zusammenhang mit Krankenhausbesuchen der Normalbevölkerung und zeigten, dass etwa 60% der ADR vermeidbar wären, wobei etwa die Hälfte davon im Zusammenhang mit einer falschen Arzneimitteldosierung stand.

Eine Studie von BLIX et al. (2006) zeigt, dass niereninsuffiziente Patienten häufig nierentoxische Arzneimittel erhalten, diese häufig kombiniert werden und in Zusammenhang mit Arzneimittel-assoziierten Problemen stehen. Auch SALOMON et al. (2003) zeigen, dass bei der Verschreibung von Medikamenten die verminderte Nierenfunktion häufig nicht

berücksichtigt wird und es so nicht nur zu falschen Dosierungen kommt, sondern auch kontraindizierte Arzneistoffe verschrieben werden. Eine aktuelle Studie zu Dosierungen von bestimmten Antibiotika bei älteren Patienten mit CKD Stage 4 und 5 zeigte, dass über 60% der verschriebenen Antibiotika zu hoch dosiert waren (FARAG et al. 2014).

VIA-SOSA et al. (2013) zeigten eine Reduktion der Dosierungsfehler von 17,5% auf 15,5% der Verschreibungen durch Unterstützung des Arztes durch Pharmazeuten. CHERTOW et al. (2001) konnten eine verbesserte Dosierungskorrektheit durch ein Computerprogramm zeigen, welches Ärzte bei der Dosierungsanpassung an Niereninsuffizienz unterstützt.

Unterstützende Quellen zur Dosisfindung bei HD-Patienten

Diverse Datenbanken und Kompendien zur Unterstützung der Dosisfindung bei CKD- oder HD-Patienten stehen zur Verfügung. Diese weisen jedoch häufig Unterschiede auf. So verglichen VIDAL et al. (2005) vier Quellen mit Dosierungsempfehlungen für Patienten mit Niereninsuffizienz und zeigten bemerkenswerte Unterschiede bei der Definition und den Einteilungskategorien sowie bei empfohlenen Dosierungen auf. Beispielsweise wurden Arzneistoffe in einer Quelle als kontraindiziert bewertet, während eine andere Quelle bei diesem Arzneistoff nicht einmal eine Anpassung der Dosierung für nötig erachtete. Außerdem wurde die Empfehlung in manchen Quellen wörtlich und mit nicht genau definierten Begriffen beschrieben.

Der Gebrauch einer weit verbreiteten allgemeinen Einteilung der Stadien der Niereninsuffizienz wäre besonders hier sehr wichtig, KDIGO hat solch eine Einteilung bereits entworfen.

Eine Möglichkeit, die Problematik von Arzneimittel-Interaktionen und falschen Dosierungen zu verbessern, wurde von WEINHANDL et al. (2013) gezeigt. Bei Patienten, welche an einem *pharmacy service* Programm teilnahmen, kam es zu einer Reduktion der Krankenhausaufenthalte und der Mortalität. Bei dem Programm wurde unter anderem die Medikation der einzelnen Patienten auf Dosierungskorrektheit und auf Interaktionen untersucht. Weiters war ein Apotheker rund um die Uhr telefonisch für Fragen erreichbar, wodurch die Compliance des Patienten erhöht werden konnte.

Auch PAI et al. (2009) untersuchten den Effekt einer zusätzlichen Betreuung durch einen Klinischen Pharmazeuten, welcher unter anderem die Arzneimitteltherapie begutachtete, im

Vergleich zur üblichen Kontrolle durch eine *Diplomierte Gesundheits- und Krankenschwester*. Es konnte in den zwei Jahren eine Reduktion der Krankenhausaufenthalte und eine Reduktion der Kosten und der Anzahl an verwendeten Arzneimitteln durch Unterstützung durch einen Klinischen Pharmazeuten gezeigt werden.

1.7.3. Compliance

Ein wichtiger Faktor, um eine suffiziente Arzneimitteltherapie sicherzustellen, ist die Compliance des Patienten. Die *Compliance* eines Patienten beschreibt dessen Verhalten, wie stark er sich an die Empfehlungen seines Arztes in Bezug auf Arzneimitteltherapie, Diätverhalten und Lebensstiländerung hält. Andere zum Teil in der Definition weiter gefasste Begriffe hierfür wären Adhärenz (engl. *adherence*) oder Konkordanz (engl. *concordance*). Der Begriff Persistenz (engl. *persistence*) beschreibt die Dauer, in welcher sich der Patient an die Empfehlungen des Arztes hält (MUKHTAR et al. 2014).

Zu Non-Compliance kann es vor allem bei älteren Patienten unbewusst kommen, welche mit der mehrmals täglichen Medikamenten-Einnahme überfordert sind. Zur bewussten Non-Compliance kommt es in allen Altersgruppen, wobei die absolute Prävalenz bei älteren Patienten durch eine höhere Morbidität im Vergleich zu anderen Altersklassen erhöht ist.

Ein mündiger Patient hat natürlich das Recht, selbst über sich und seine Medikation zu bestimmen, allerdings ist nicht immer dieses Selbstbestimmungs-Recht der Grund für Non-Compliance.

Folgende sechs Schlüsselfaktoren können in Bezug auf Non-Compliance ausgemacht werden:

- das Krankheitsbewusstsein
- die spürbaren Risiken (wie Abhängigkeit oder Nebenwirkungen) im Verhältnis zu Nutzen und Notwendigkeit der Therapie
- das Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patient
- die zusätzlichen physischen und psychischen Erkrankungen
- die finanziellen Rahmenbedingungen
- andere pharmazeutische Aspekte, wie Polypharmazie oder die Komplexität der Medikation

Diese Punkte gilt es soweit möglich in eine Richtung zu lenken, damit der Patient eher compliant ist, da Non-Compliance mit einem schlechteren Outcome und einem höheren Kostenfaktor assoziiert ist (MUKHTAR et al. 2014).

Pill burden

Der *pill burden* ist die Summe der festen Peroralia, welche pro Tag eingenommen werden, er wird oft mit „Pillenlast“ übersetzt. Als feste Peroralia zählen dabei alle Stücke einer Tablette (oder Kapsel), egal ob ganz oder geteilt.

Ein hoher *pill burden* wird mit einer schlechten Compliance des Patienten in Zusammenhang gebracht und steht in negativer Korrelation zur HRQOL (*health related quality of life*). Dialysepatienten sind häufig Polypharmazie-Patienten und haben einen höheren *pill burden* als Patienten mit anderen chronischen Krankheiten. So müssen HD-Patienten täglich etwa 19 Peroralia einnehmen, während bei Patienten mit Diabetes der tägliche *pill burden* nur 2 bis 4 und bei Herzinsuffizienz 10 bis 11 beträgt (CHIU et al. 2009).

Phosphatbinder machen bei HD-Patienten einen großen Teil des täglichen *pill burden* aus, dies reduziert die Compliance. WANG et al. (2013) stellten eine inverse Korrelation zwischen der Compliance auf der einen Seite und einem hohen *pill burden* und dem Phosphatlevel auf der anderen Seite fest. Das bedeutet, dass Patienten mit niedrigem *pill burden* häufiger den beabsichtigten Phosphatlevel erreichen.

Auch CHIU et al. (2009) beschreiben selbiges Problem, vermutet wird, dass Ärzte auf einen hohen Phosphatspiegel mit einer vermehrten Verschreibung von Phosphatbindern reagieren, was wiederum zu einer Verschlechterung der Compliance des Patienten führen kann. Dieser Teufelskreis findet vor dem Hintergrund statt, dass zwar belegt ist, dass erhöhte Phosphatlevel mit einer erhöhten Mortalität einhergehen, der Umkehrschluss, dass eine Senkung des Spiegels zu einer reduzierten Mortalität führt, jedoch noch nicht eindeutig bewiesen ist (HUTCHISON 2009).

Auch in Hinsicht auf eine mögliche Nierentransplantation spielt der *pill burden* eine Rolle. So zeigten HARDINGER et al. (2012) in einer Studie mit 68 Patienten, dass ein höherer *pill burden* vor der Transplantation mit einer schlechteren Funktion des Transplantats einhergeht.

1.7.4. Möglichkeiten für die Klinische Pharmazie

Wie oben beschrieben, kann es nützlich sein, den Arzt bei der Aufgabe der Dosisfindung und der Kontrolle auf Interaktionen durch anderes Fachpersonal beratend zu unterstützen. In einigen Ländern ist der Klinische Pharmazeut schon wesentlich präsenter als in Österreich und dort auch Teil eines Teams aus Ärzten, Pflegekräften und weiterem Fachpersonal.

Eine aktuelle Studie zur Dosierungsanpassung bei Patienten unter CRRT zeigt, dass die Unterstützung durch den Klinischen Pharmazeuten von ärztlicher Seite gut angenommen wird, es zu weniger unerwünschten Wirkungen gekommen ist und Kosten eingespart wurden (JIANG et al. 2014). Eine Studie in 6 französischen Spitälern zeigte ähnliche Ergebnisse, durch Klinische Pharmazeuten konnten Arzneimittel-assoziierte Probleme reduziert werden (BEDOUCH et al. 2008). STEMER und LEMMENS-GRUBER (2011a) zeigten in einer systematischen Literaturrecherche, dass in allen 21 verfügbaren Studien Klinische Pharmazeuten einen positiven Effekt auf verschiedene Outcomeparameter haben.

HASSAN et al. (2009) sind der Ansicht, dass die Unterstützung durch den Pharmazeuten zum Zeitpunkt der Verschreibung am effektivsten ist. Eine Zusammenarbeit während des gesamten Prozesses (Erhebung der Anamnese – Bestimmung der Nierenfunktion – Entscheidung der Arzneimitteltherapie und Dosierung – Monitoring der Outcomes) wäre wünschenswert.

Eine Studie in Österreich zeigte, dass auch hier eine gute Zusammenarbeit zwischen Ärzten und Klinischen Pharmazeuten möglich ist. In einer Abteilung für Nephrologie wurde mit etwa 90% ein großer Teil der Empfehlungen des Pharmazeuten bei der Verschreibung durch den Arzt angewandt (STEMER und LEMMENS-GRUBER 2011b).

SALGADO et al. (2013) kritisieren, dass Studien zum Nutzen der Klinischen Pharmazeuten bei CKD-Patienten häufig keine genauen Angaben über die Intervention der Klinischen Pharmazeuten machen, sodass sie nicht reproduzierbar sind. Meist wird außerdem nur die Veränderung durch den Klinischen Pharmazeuten beschrieben, nicht jedoch das Outcome des Patienten untersucht. Evidenzbasierte Aussagen können derzeit in folgenden Bereichen gemacht werden:

- Behandlung der Anämie
- Behandlung der renalen Osteopathie
- Management von kardiovaskulären Risikofaktoren
- Evaluierung der Dosierungskorrektheit
- Patientenschulung und Compliance
- Kostenreduktion

Bei der Behandlung der Anämie konnte eine Verbesserung, jedoch nicht signifikant, festgestellt werden. Im Gegensatz dazu konnte die Hilfestellung der Klinischen

Pharmazeuten jedoch signifikante Verbesserungen des Serumphosphatlevels, von Cholesterol, LDL und Blutdruck erreichen. Falsche Medikation und ADR konnten reduziert werden und in Bezug auf Patientenschulung konnte eine signifikante Verbesserung erzielt werden. Auch eine Kostenreduktion konnte festgestellt werden (SALGADO et al. 2013).

2. Ziele der Arbeit

Ziele der Arbeit waren die Erhebung und Beurteilung der Relevanz von Arzneimittel-bezogenen Problemen bei Hämodialyse-Patienten mit folgenden zwei Schwerpunkten:

- Beurteilung der Dosierungskorrektheit
- Erkennen und Beurteilung von Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen

3. Methodik

Die Daten von 144 Hämodialyse-Patienten, die sich zum Stichtag 13.02.2014 in ambulanter Behandlung auf der Chronischen Hämodialyse der Univ. Klinik für Innere Medizin 3, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse im AKH Wien befanden, wurden ausgewertet.

Arzneimitteltherapie

Zum gleichen Zeitpunkt wurden auch die Medikamentenlisten, welche elektronisch als Freitexteinträge verfügbar waren, erhoben. Arzneimittel, die abgesetzt wurden oder zum Stichtag pausiert waren, aber noch in der Dokumentation enthalten waren, fanden in der Auswertung keine Berücksichtigung. Topische Arzneimittel (wie zum Beispiel Augentropfen, Nasentropfen oder Mundspülungen) wurden nicht berücksichtigt, außer sie zielten auf eine systemische Wirkung ab. Arzneimittel, die nur bei Bedarf genommen wurden, wurden nicht in die Liste zur Ermittlung der Dosierungskorrektheit aufgenommen, da sie nach (subjektivem) Bedarf des einzelnen Patienten und dessen Ansprechen dosiert werden. Auch bei der Ermittlung des *pill burden* wurde Bedarfsmedikation nicht eingeschlossen. Um eine aussagekräftige Übersicht über die möglichen Interaktionen zwischen den Arzneistoffen zu erhalten, wurde die Bedarfsmedikation beim Nachschlagen in den Interaktionsdatenbanken aber sehr wohl herangezogen.

Bei der Ermittlung des *pill burden* wurden neben der Bedarfsmedikation auch flüssige Arzneimittel (zum Beispiel Tropfen oder Suspensionen), parenterale oder inhalative Applikationsformen sowie topische Arzneimittel nicht berücksichtigt. Nahrungsergänzungsmittel, die auf der Medikamentenliste vermerkt waren, wurden jedoch einberechnet.

Um einen vergleichbaren *pill burden* zu erhalten, wurde bei Supplementärdosen oder anderen Sonderfällen der Medikation (beispielsweise bei einer Gabe drei Mal pro Woche) die Anzahl der Peroralia pro Tag als [Peroralia pro Woche /7] berechnet. Nach Summierung aller Tabletten wurde auf die nächste ganze Zahl aufgerundet. Als weiterer Spezialfall sind noch Antikoagulantien zu nennen, im Patientenkollektiv wurde vor allem Phenprocoumon verabreicht, wo der *pill burden* bei fehlender Dosierungsangabe mit „1“ festgesetzt wurde. Bei variablen Dosierungen (zum Beispiel „Sevelamer 4-6 Tbl./d“) wurde immer der höchste *pill burden* (also hier: 6 Tabletten) berechnet.

Die verschriebenen Arzneimittel wurden zur weiteren Auswertung nach ATC-Code gelistet. Der ATC-Code dient als Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem zur international vergleichbaren Auswertung von Studien im Zusammenhang mit Arzneimitteln. Die Arzneistoffe werden in 14 verschiedene Hauptgruppen geteilt, welche in Tabelle 5 dargestellt sind. Untergruppen ordnen die Stoffe weiter nach pharmakologischen, therapeutischen oder chemischen Gesichtspunkten, wobei mit Hilfe des letzten Levels genau ein Arzneistoff identifiziert wird (WHO 2014).

Beispiel: C Kardiovaskuläres System → C03 Diuretika → C03C high-ceiling Diuretika
→ C03C01 Furosemid

ATC Code Hauptgruppen			
A	Alimentäres System und Stoffwechsel	L	Antineoplastische und immunmodulierende Substanzen
B	Blut und blutbildende Organe	M	Muskel- und Skelettsystem
C	Kardiovaskuläres System	N	Nervensystem
D	Dermatika	P	Antiparasitäre Substanzen, Insektizide und Repellentien
G	Urogenitalsystem und Sexualhormone	R	Respirationstrakt
H	Systemische Hormone, ohne Sexualhormone und Insulin	S	Sinnesorgane
J	Antinfektiva zur systemischen Gabe	V	Verschiedenes

Tabelle 5: Hauptgruppen nach dem ATC Code

Klassifizierung der Grunderkrankungen

Die Grunderkrankungen wurden nach den acht PRD-Gruppen (ERA-EDTA) klassifiziert.

(Siehe Tabelle 1)

Beurteilung der Dosierungskorrektheit

Zur Beurteilung der Dosierungskorrektheit wurden die drei folgenden Quellen als Referenz verwendet und verglichen:

Quelle A: Die österreichische Fachinformation (in der gültigen Fassung) des jeweiligen Arzneistoffes. Quelle der Fachinformationen war das Medikamenteninformationssystem des AKH Wien, dessen Grundlage der Austria Codex ist, und die online zugängliche Rote Liste aus Deutschland, sowie gegebenenfalls die über die jeweilige Homepage des Herstellers abrufbare Fachinformation.

Quelle B: Drug Prescribing in Renal Failure (ARONOFF et al. 2007)

Das amerikanische Kompendium ist eine Sammlung von Dosierungsempfehlungen für verschiedene Stadien der Niereninsuffizienz bei Erwachsenen und Kindern. Weiters werden Empfehlungen für Supplementärdosen ausgesprochen und Informationen zu Metabolismus, Ausscheidung, Plasmaproteinbindung, Halbwertszeit und Verteilungsvolumen der jeweiligen Arzneistoffe gegeben.

Quelle C: The Renal Drug Handbook (ASHLEY and CURRIE 2009)

Das Kompendium aus England bietet ebenso eine Hilfestellung zur Dosierung von Arzneistoffen bei Niereninsuffizienz und Nierenersatztherapien. Die darin enthaltenen Informationen umfassen die Indikation, wichtige Interaktionen, die Dosierung bei normaler Nierenfunktion, sowie bei verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz und bei verschiedenen Dialyseverfahren, darunter die Hämodialyse. Weiters sind pharmakokinetische Parameter wie die Plasmaproteinbindung, das Verteilungsvolumen und die Halbwertszeit sowie auch das Molekulargewicht angegeben. Informationen zum Verabreichungsweg und die Kategorie „andere Informationen“ mit Verweisen zur Primärliteratur runden die Übersicht ab.

Die einzelnen Verschreibungen wurden nach dem in Abb. 1 beschriebenen Algorithmus bezüglich Dosierungskorrektheit beurteilt. Die jeweiligen Kategorien sind in Tabelle 6 näher erklärt.

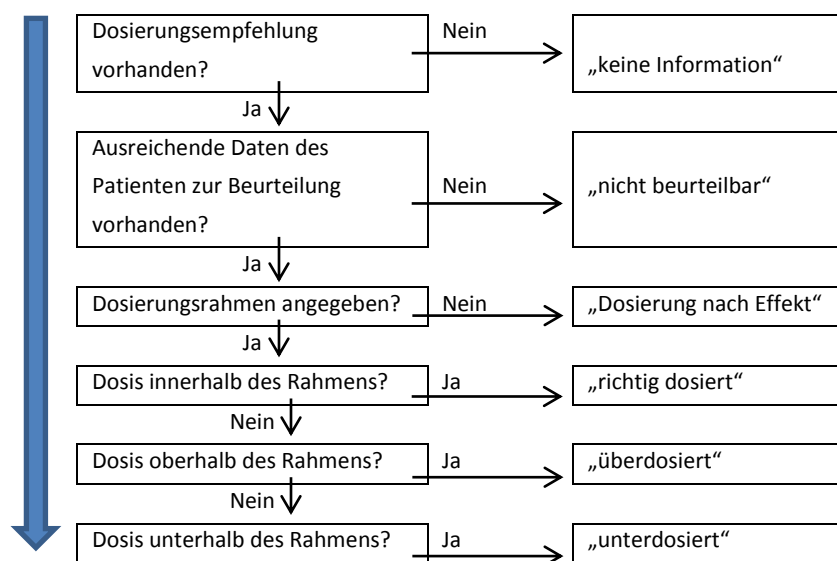


Abbildung 1: Algorithmus zur Beurteilung der Dosierungskorrektheit

Richtig dosiert	Dosierungsempfehlung für Dialysepatienten ist vorhanden Oder: Dosierungsempfehlung für ESRD und Arzneistoff mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht dialysierbar
Nach Effekt dosiert	Information zu Dosierung bei Dialysepatienten vorhanden, jedoch keine genauen Dosierungsrahmen, z.B. Titration zum gewünschten Effekt bei Antihypertensiva
Überdosiert	Dosierung liegt über der Empfehlung für Dialysepatienten
Unterdosiert	Dosierung liegt unter der Empfehlung für Dialysepatienten
Keine Info in der Quelle	Keine Information bezüglich Dosierung bei Niereninsuffizienz oder Dialysepatienten vorhanden, auch das Auflisten von „Niereninsuffizienz“ bei Gegenanzeigen in der Fachinformation auf Grund unzureichender Datenlage wurde in diese Kategorie geordnet
Nicht beurteilbar	Informationen sind vorhanden, aber die Dosierung ist auf Grund fehlender Daten nicht beurteilbar; z.B. Arzneistoffe, die nach Gewicht dosiert werden, bei fehlender Gewichtsangabe des Patienten oder bei fehlender Dosierungsangabe im Patientenakt

Tabelle 6: Kategorien zur Beurteilung der Dosierungskorrektheit

Erhebung der Interaktionen

Drei Datenbanken wurden zur Feststellung der möglichen Interaktionen verwendet. Medis ist das im AKH Wien verwendete Medikamenteninformationssystem mit integrierter Wechselwirkungsüberprüfung, dessen Grundlage die Daten aus Mikropharm sind. Micromedex ist eine amerikanische Arzneimittelinformations-Datenbank, bei der es sich ebenso um ein Informationssystem mit integrierter Interaktionsüberprüfung handelt. MediQ hingegen, eine Datenbank aus der Schweiz, zielt vor allem auf den Interaktions-Check ab, wenngleich auch Kurzinformationen zu den Wirkstoffen zu finden sind.

Medis teilt die Interaktionen nach Schweregrad (beziehungsweise Handlungsempfehlungen) in sechs verschiedene Kategorien ein. Medis hat den Vorteil, dass alle Fachinformationen nach der in Österreich rechtlich verbindlichen Fassung beinhaltet sind.

Kategorie	Beschreibung
1	schwerwiegende Folgen wahrscheinlich - kontraindiziert
2	vorsichtshalber kontraindiziert
3	Überwachung bzw. Anpassung notwendig
4	in bestimmten Fällen Überwachung bzw. Anpassung nötig
5	vorsichtshalber überwachen
6	in der Regel keine Maßnahmen erforderlich

Micromedex teilt ebenso nach Schweregrad in vier verschiedenen Kategorien ein:

Kategorie	Beschreibung	
K	kontraindiziert	Die gemeinsame Verwendung der Arzneimittel ist kontraindiziert.
S	schwere Interaktion	Die Interaktion kann lebensbedrohlich sein und/oder eine Intervention ist nötig, um schwerwiegende unerwünschte Wirkungen zu vermeiden oder zu vermindern.
M	moderate Interaktion	Die Interaktion kann zu einer Verschlechterung des Patientenzustandes führen und/oder es wird eine Änderung der Therapie nötig.
L	leichte Interaktion	Die Interaktion hat limitierte klinische Effekte. Es kann zu einer erhöhten Häufigkeit oder Schwere von unerwünschten Wirkungen kommen, allerdings ist eine größere Änderung der Therapie meist nicht nötig.

Micromedex kann neben Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen auch Interaktionen von Arzneimitteln mit Lebensmitteln, Allergien, Ethanol, Tabak und Labortests aufzeigen. Weiters wird auf doppelte Einträge von Wirkstoffen hingewiesen und Probleme in Bezug auf Schwangerschaft und Stillzeit genannt. Der Nachteil an Micromedex ist, dass einige Arzneistoffe, welche in Österreich verwendet werden, nicht beinhaltet sind.

MediQ hingegen beurteilt nach Interaktionsstärke und verwendet dabei die vier verschiedenen Kategorien „Stärke 0“ bis „Stärke 3“, wobei die Kategorie „Stärke 0“ bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde. Diese zeigt an, dass keine Interaktion zu erwarten ist, im Gegensatz zu den anderen beiden Datenbanken, wo das Fehlen von Daten nicht davon zu unterscheiden ist, ob Daten verfügbar sind und keine Interaktion zu erwarten ist. Folgende drei Kategorien wurden berücksichtigt:

Kategorie	Beschreibung
3	starke Interaktion
2	klinisch relevant
1	in Ausnahmefällen relevant

Eine weitere Besonderheit von MediQ ist, dass im Gegensatz zu den anderen beiden Datenbanken nicht nur Interaktionen enthalten sind, sondern auch vereinzelt andere Informationen und Hinweise gegeben werden, die durch die Kombination zweier Arzneistoffe relevant erscheinen (u.a. *drug-disease interactions*). Als Beispiel wäre die Kombination von Metamizol und Ipratropium zu nennen, bei der keine Interaktion zu erwarten ist. MediQ gibt aber den Hinweis, dass Metamizol bei Patienten mit Asthma mit Vorsicht anzuwenden ist, da es häufiger zu anaphylaktoiden Reaktionen kommen kann.¹

MediQ zeigt außerdem Interaktionen in Hinsicht auf abbauende Enzyme und Transportwege auf, weist auf Wirkungen der Arzneistoffe auf Neurotransmittersysteme hin und zeigt mittels Symbol an, bei welchen Arzneistoffen Dosierungsanpassungen bei Niereninsuffizienz notwendig sind. Zusätzlich ist es möglich, individuell die Interaktionsstärke zu wählen, ab welcher die DDIs aufgezeigt werden sollen.

Die erkannten Interaktionen der einzelnen Datenbanken wurden pro Patient gesammelt und verglichen, anschließend wurden die Interaktions-Paare nach Häufigkeit und Schweregrad

¹ „Es gibt keine Hinweise auf eine klinisch relevante Interaktion. Allerdings gilt es zu beachten, dass laut Hersteller von Metamizol Patienten mit Asthma bronchiale speziell gefährdet sind für potentiell schwere anaphylaktoide Reaktionen auf Metamizol. Patienten, die einen Bronchospasmus als Reaktion auf ein Analgetikum erlitten, dürfen laut Hersteller nicht mit Metamizol behandelt werden.“ (MediQ)

bewertet, wobei bei Differenzen des Schweregrades zwischen den Datenbanken immer die schwerste Bewertung herangezogen wurde. So konnten die Interaktions-Paare nach Relevanz geordnet werden und eine Liste der „Top 25 Interaktionen“ erstellt werden.

Um die Datenbanken trotz unterschiedlicher Anzahl und Ausgestaltung an Bewertungskategorien vergleichen zu können, wurden die Kategorien in einem neuen Schema nach dem „Ampelprinzip“ angeglichen.

Da die einzelnen Interaktions-Paare in den Datenbanken in sehr unterschiedliche Kategorien fielen, konnte keine Aussage darüber gemacht werden, welche Kategorie von Medis welcher Kategorie von Micromedex oder MediQ „entspricht“ beziehungsweise „am ähnlichsten“ ist.

Betrachtet man Abb. 2 und überlegt, welche Kategorie am ehesten der Kategorie 4 von Medis entspricht, ist die Antwort einfach: Kategorie M. Vom anderen Standpunkt aus betrachtet zeigt sich jedoch ein anderes Bild: Kategorie M von Micromedex stimmt mit Kategorie 3, 4 und 5 zu einem großen Teil überein. Am meisten zeigt sich mit Kategorie 3 eine Übereinstimmung – wieder umgekehrt betrachtet stimmt Kategorie 3 jedoch am stärksten mit Kategorie S überein.

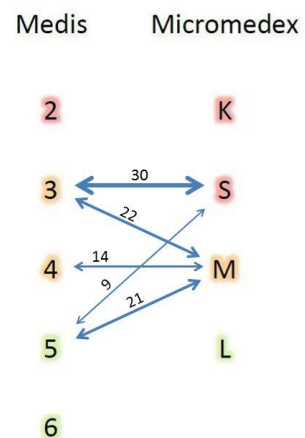


Abbildung 2: Übereinstimmung zweier DB

Deshalb erfolgte die Einteilung nach der jeweiligen „Beschreibung“ der Kategorien, die Einteilung ist in Tabelle 7 dargestellt.

Kategorie	Medis	Micromedex	MediQ
„schwer“	1 - schwerwiegende Folgen wahrscheinlich - kontraindiziert 2 - vorsichtshalber kontraindiziert	K – Kontraindiziert S - Schwere Interaktion	3 - starke Interaktion
„mittel“	3 - Überwachung bzw. Anpassung notwendig 4 - in bestimmten Fällen Überwachung bzw. Anpassung nötig	M - Moderate Interaktion	2 - klinisch relevant
„leicht“	5 - vorsichtshalber überwachen 6 - in der Regel keine Maßnahmen erforderlich	L - Leichte Interaktion	1 - in Ausnahmefällen relevant

Tabelle 7: Einteilung in drei Kategorien nach dem „Ampelprinzip“

Zur Erstellung einer Liste der „relevantesten“ Interaktionen, die jene Paare umfassen soll, welche bei vielen Patienten vorkommen und eine „stärkere“ Interaktion zeigen, wurden die Interaktions-Paare nach dem Faktor aus der Patientenanzahl und dem Schweregrad (Ampelprinzip: rot = 3, gelb = 2 und grün = 1) geordnet.

4. Resultate

4.1. Studienpopulation

144 Patienten der Chronischen Hämodialyse des AKH Wien wurden untersucht, davon sind 90 (62,5%) männlich und 54 (37,5%) weiblich. Das Alter der Patienten liegt zwischen 20 und 88 Jahren, der Altersdurchschnitt beträgt 56,3 ($\pm 16,6$) Jahre. Der Median liegt bei 57 Jahren (IQR: 43-70). Männer sind im Durchschnitt 57,7 ($\pm 17,3$) Jahre alt, und damit etwas älter als Frauen mit 54,1 ($\pm 15,2$) Jahren. Eine genaue Auflistung der Altersklassen ist in Abb. 3 zu sehen.

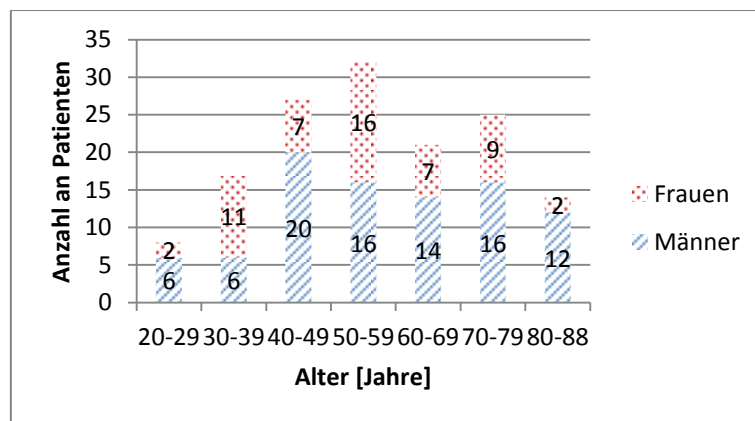


Abbildung 3: Altersverteilung der Studienpopulation

Grunderkrankungen

Die Aufteilung der Patienten nach den PRD Gruppen ist in Abbildung 4 zu sehen.

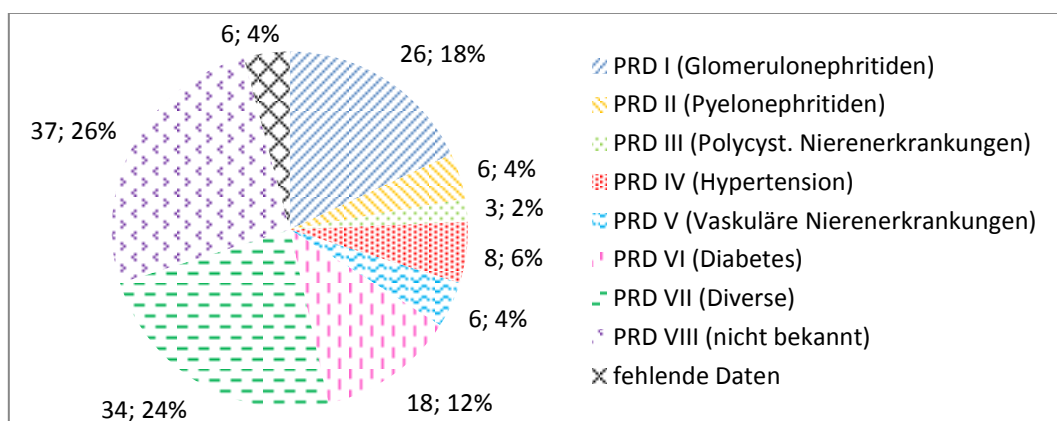


Abbildung 4: Verteilung der Grunderkrankungen

18,1% der Population fielen in Kategorie I. In dieser Gruppe machten vor allem die IgA-Nephropathie, die Fokal Segmentale Glomerulosklerose und die Glomerulonephritis einen großen Teil aus. Bei 12,5 % der Patienten lag Diabetes als Grunderkrankung vor. Die Gruppe IV mit Hypertonie umfasste 5,6% der Patienten. 23,6% der Patienten wurden der Gruppe VII

zugeordnet, in welcher verschiedene Grunderkrankungen zusammengefasst sind, die nicht zu den ersten sechs Kategorien gehören. Bei 25,7% der Patienten war die Grunderkrankung, die zur Niereninsuffizienz führte, nicht bekannt. Bei sechs Patienten (4,2%) fehlten die Daten bezüglich Grunderkrankung.

Dauer der Nierenersatztherapie

Bei 20 Patienten (13,9%) lagen keine Daten zur Dauer der Nierenersatztherapie vor.

Die restlichen 124 Patienten waren insgesamt (alle Phasen der NET zusammengerechnet) zwischen 1 Monat und 37 Jahren unter einer NET, im Durchschnitt seit 8,9 ($\pm 8,7$) Jahren. Der Median lag bei 6 Jahren (IQR: 2-13). 11 dieser Patienten wurden zwischenzeitlich auch mittels Peritonealdialyse therapiert.

Von diesen 124 Patienten erhielten 42 (33,9%) mindestens eine Nierentransplantation. Je länger die Dauer der Nierenersatztherapie war, desto eher hatte der Patient auch eine Transplantation bekommen. Das erste Quartil der Patienten (Dialysedauer bis 2 Jahre) hatte keine Transplantation erhalten, im zweiten Quartil (Dialysedauer zwischen 2 und 6 Jahren) immerhin schon 5 (von 31) Patienten (16,7%). Die Zahl steigt im dritten Quartil (Dauer zwischen 6 und 13 Jahren) schon auf 13 (von 31) Patienten (41,9%) und im vierten Quartil (13 bis 37 Jahre) haben 24 (von 31) Patienten – also mehr als drei Viertel – mindestens ein Transplantat erhalten.

In der gesamten Studienpopulation sind 50 der 144 Patienten mindestens einmal transplantiert worden, das entspricht 34,7%.

In Hinsicht auf den Beginn der derzeit laufenden chronischen HD (beispielsweise nach Unterbrechung durch eine Transplantation oder nach Therapie mittels Peritonealdialyse) liegen zu 133 Patienten (92,4%) Daten vor. Diese waren im Durchschnitt seit 4,5 ($\pm 5,4$) Jahren an der HD, manche kürzer als 1 Jahr und ein Patient seit 37 Jahren. Der Median betrug 3 Jahre (IQR: 1-5).

4.2. Medikation

Insgesamt wurden laut Dokumentation 199 verschiedene Arzneistoffe von den Patienten eingenommen, 11 davon wurden ausschließlich bei Bedarf verwendet. Zusätzlich wurden 7 verschiedene Nahrungsergänzungsmittel dokumentiert.

Im Durchschnitt wurden einem Patienten 9,5 ($\pm 3,5$) verschiedene Arzneistoffe (inkl. Nahrungsergänzungsmittel) verordnet (1 bis 18), wovon 89,2% peroral eingenommen wurden. (10,8% alternative Applikationswege: parenteral, transdermal, inhalativ, sublingual oder nasal)

Insgesamt hatten 58 Patienten (40,3%) eine Bedarfsmedikation verschrieben. In dieser Untergruppe machte die Bedarfsmedikation durchschnittlich 16% ($\pm 8,1$) der verschriebenen Arzneistoffe aus. Betrachtet man die gesamte Studienpopulation, so sind 7% der Verschreibungen bei Bedarf einzunehmen.

Nahrungsergänzungsmittel machten nur 1,2% der Verschreibungen aus. Vor allem wurde Carenal®, ein Vitamin- und Spurenelemente-Präparat für Dialysepatienten, eingenommen, vereinzelt wurden unter anderem noch hochkalorische Nahrungsergänzungen und Ballaststoffe verabreicht.

Pill burden

In der untersuchten Studienpopulation hatte ein Patient im Durchschnitt täglich 16,1 ($\pm 7,6$) Tabletten einzunehmen (zwischen 0 und 41 Tabletten). Abbildung 5 zeigt die Häufigkeitsverteilung des *pill burden*.

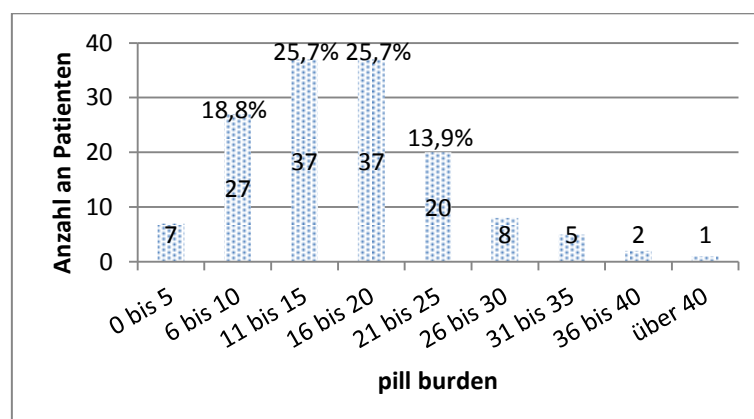


Abbildung 5: Pill burden der Studienpopulation

Zusammenhang des *pill burden* mit dem Alter

Dialysepatienten nehmen als Polypharmazie-Patienten meist auch schon in jüngeren Jahren viele verschiedene Arzneistoffe ein. Abbildung 6 zeigt den Zusammenhang zwischen Alter und *pill burden*.

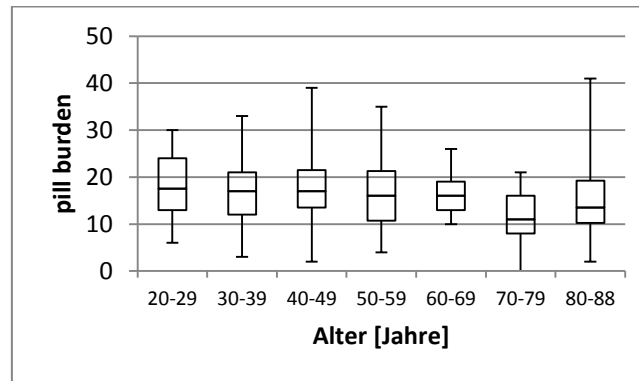


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen Alter und *pill burden*

Die zugehörigen Daten sind im Anhang in Tabelle 47 ersichtlich.

Tabelle 8 zeigt den durchschnittlichen *pill burden* der einzelnen Altersgruppen mit Standardabweichung und Konfidenzintervall.

		Alter der Patienten [Jahre]						
		20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79	80 – 88
pill burden	Mittelwert	18,4	17,6	18,7	16,3	16,3	11,5	15,5
	SD	8,1	8,2	8,4	7,7	4,4	5,1	9,6
	KI (95%)	12,8 - 24,0	13,7 - 21,5	15,5 - 21,9	13,6 - 18,9	14,5 - 18,2	9,5 - 13,5	10,5 - 20,5
	Anzahl Pat.	8	17	27	32	21	25	14

Tabelle 8: *Pill burden* der einzelnen Altersklassen

Jüngere HD-Patienten zwischen 20 und 29 Jahren nehmen in dieser Population mit durchschnittlich 18,4 mehr Peroralia pro Tag ein, als ältere Patienten zwischen 50 und 59 oder zwischen 60 und 69 Jahren mit einem durchschnittlichen *pill burden* von 16,3.

Patienten zwischen 70 und 79 Jahren nehmen überhaupt nur noch 11,5 Peroralia pro Tag. Diesen niedrigen Wert könnte man als Ausreißer betrachten, da Patienten über 80 Jahren wieder mehr Peroralia einnehmen – durchschnittlich 15,5 pro Tag.

Hier lässt sich also nur ein leichter Trend zu einem niedrigeren *pill burden* mit höherem Alter feststellen.

Zusammenhang zwischen *pill burden* und Geschlecht

Männer haben in dieser Population einen durchschnittlichen *pill burden* von 16,5 ($\pm 8,3$). Bei Frauen ist dieser etwas niedriger mit 15,4 ($\pm 6,1$) Peroralia pro Tag, ein signifikanter Unterschied ist jedoch nicht festzustellen (T-Test $p > 0,3$).

Pill burden und Phosphatbinder

In der Studienpopulation nahmen 116 Patienten (80,6%) Phosphatbinder (PB) ein, die Vertreter sind in Tabelle 9 dargestellt. Am häufigsten wurde Sevelamer verschrieben.

Phosphatbinder	n (V.)	Prozent	pill burden			Dosis [mg]	
			Summe	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Sevelamer	70	40,9	334	4,8	1,9	3817	1536
Lanthancarboxonat	12	7	36	3	0	2938	217
Aluminiumhydroxid	27	15,8	135	5	2,2	1604	754
Ca-Acetat	27	15,8	130	4,8	1,9	2413	1002
Ca-Acetat + Mg-Carbonat	15	8,8	70	4,7	1,8	(2030 + 1097)	(783 + 423)
Ca-Carbonat	20	11,7	85	4,3	1,9	2215	873
Summe	171	100	790				

Tabelle 9: Phosphatbinder der Studienpopulation

In der gesamten Studienpopulation beträgt der *pill burden* der Phosphatbinder im Durchschnitt 5,5 ($\pm 4,3$) Peroralia pro Tag, das entspricht 34% des gesamten *pill burden*. Betrachtet man nur Patienten, welche Phosphatbinder einnehmen, so verursacht alleine diese Arzneistoffgruppe im Durchschnitt eine Einnahme von 6,8 ($\pm 3,8$) Peroralia pro Tag (42% des gesamten *pill burden*).

71 Patienten (49,3%) nahmen jeweils einen Phosphatbinder ein, 35 (24,3%) nahmen gleichzeitig zwei ein und 10 Patienten (6,9%) wurden drei Phosphatbinder verschrieben.

Patienten, welche eine Mehrfachtherapie erhielten, wiesen einen höheren Phosphatbinder-*pill burden* auf, sie nahmen im Durchschnitt täglich 10,2 ($\pm 3,3$) Peroralia zur Therapie der Hyperphosphatämie ein. In dieser Gruppe machten Phosphatbinder 50% ($\pm 12,9$) am *pill burden* aus.

Arzneimittel

Die 25 am häufigsten verschriebenen Arzneistoffe sind in Tabelle 10 gelistet. Pantoprazol wird an 50% der Patienten verabreicht. Weiters sind alle verwendeten Phosphatbinder bei den Top 25 Arzneistoffen vertreten. ASS an dritter Stelle wird von 38,2% der Patienten eingenommen.

Arzneistoff	ATC-Code	n (P.)	Arzneistoff	ATC-Code	n (P.)	Arzneistoff	ATC-Code	n (P.)
Pantoprazol	A02BC02	72	Doxazosin	C02CA04	31	Ca-Carbonat	V03AE08	20
Sevelamer	V03AE	70	Levothyroxin	H03AA01	30	Prednisolon	H02AB06	20
ASS	B01AC06	55	Amlodipin	C08CA01	29	Esomeprazol	A02BC05	16
Carvedilol	C07AG02	50	Bisoprolol	C07AB07	29	Insulin	A10AD	16
Furosemid	C03CA01	50	Aluminium- hydroxid	V03AE	28	Ca-Acetat + Mg-Carbonat	V03AE	15
Nitrendipin	C08CA08	38	Ca-Acetat	V03AE	27	Tacrolimus	L04AD02	15
Candesartan	C09CA06	36	Cinacalcet	H05BX01	26	Clopidogrel	B01AC04	13
Enoxaparin	B01AB05	34	Colecalciferol	A11CC05	22	Lanthan	V03AE	12
Calcitriol	A11CC04	32						

Tabelle 10: Top 25 der verabreichten Arzneistoffe

Nach ATC-Code Gruppen aufgeteilt wurden die meisten (der 1209) Verschreibungen in der Gruppe V03 gemacht, wobei hier vor allem Phosphatbinder verabreicht wurden. Mit etwas Abstand folgt die Gruppe B01 mit antithrombotischen Wirkstoffen. Außerdem werden Arzneistoffe gegen peptische Ulzera und Refluxbeschwerden (A02) und Betablocker (C07) häufig verabreicht. Abbildung 7 zeigt die Anzahl der Verschreibungen aufgeteilt nach ATC-Code.

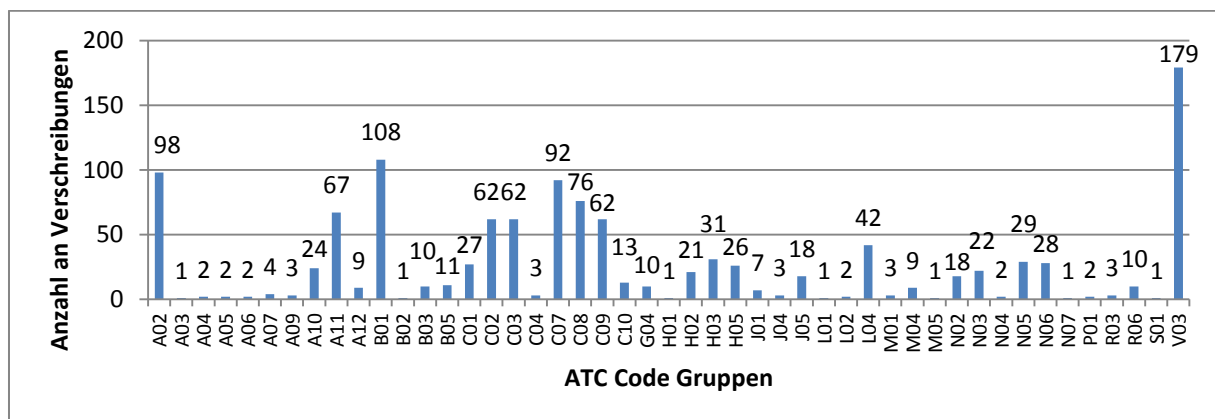


Abbildung 7: Anzahl an Verschreibungen pro ATC Code Gruppe

Die Anzahl der verwendeten Arzneistoffe pro ATC-Code Gruppe variiert nicht so stark: Abbildung 8 zeigt die Verteilung der verschriebenen AST der untersuchten Studienpopulation.

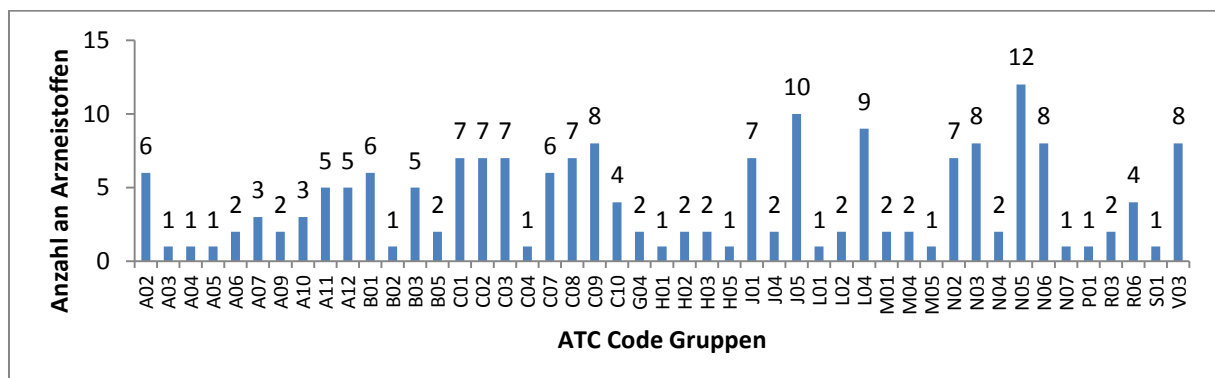


Abbildung 8: Anzahl an Arzneistoffen pro ATC Code Gruppe

4.3. Dosierungskorrektheit

Bei der Ermittlung der Dosierungskorrektheit ist die Tatsache problematisch, dass bei einigen Arzneistoffen keine Information bezüglich Dosierung bei HD-Patienten oder auch bei ESRD gegeben wird. Verwendet man verschiedene Quellen, so reduziert sich die Anzahl der Arzneistoffe ohne Informationen jedoch stark.

Tabelle 11 gibt eine kurze Übersicht über die unterschiedlichen Beurteilungen der einzelnen Quellen.

Kategorie	Quelle A	Quelle B	Quelle C
Richtig dosiert	52,6%	25,3%	58,7%
Nach Effekt dosiert	20,4%	2,8%	18,5%
Überdosiert	6,8%	4,9%	2,9%
Unterdosiert	3,1%	3,9%	4,0%
Keine Information	15,7%	62,6%	14,4%
Nicht beurteilbar	1,3%	0,5%	1,5%

Tabelle 11: Übersicht über die unterschiedliche Beurteilung der drei Quellen

Im Folgenden soll zuerst auf jede der drei Quellen einzeln eingegangen werden, um anschließend die Quellen vergleichen und die Unterschiede aufzeigen zu können.

Quelle A: Fachinformation

Die rechtlich verbindliche Quelle zum Nachschlagen von Dosierungsempfehlungen ist die Fachinformation.

Abbildung 9 zeigt die Beurteilung der Dosierungskorrektheit der 1209 Verschreibungen, wenn als Referenz die Fachinformation dient.

Mit 52,6% wird ein großer Teil der Verschreibungen richtig, also innerhalb des empfohlenen Rahmens, dosiert. Weitere 20,4% werden nach Effekt dosiert, weshalb anzunehmen ist, dass auch diese in richtiger Stärke verabreicht werden. Bei 15,7% liegt keine Empfehlung in der Fachinformation vor und bei 1,3% kann keine Beurteilung auf Grund fehlender Daten erfolgen. Nach der Fachinformation zu urteilen werden 6,8% der Verschreibungen zu hoch und 3,1% zu niedrig dosiert.

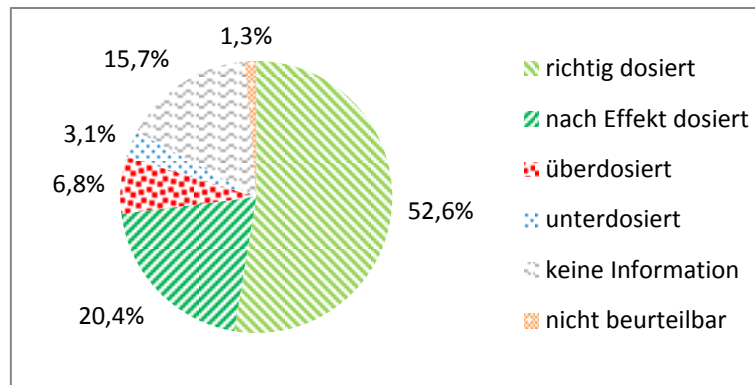


Abbildung 9: Beurteilung der Verschreibungen nach der Fachinformation

Überdosierungen

Bei 27 der 188 verschriebenen Arzneistoffe kommt es zu Überdosierungen. Folgende 10 Arzneistoffe fallen in die Kategorie „überdosiert“, da sie bei HD-Patienten (oder ESRD) laut Fachinformation kontraindiziert sind: **Cetirizin** und **Levocetirizin**, **Colchicin**, **Fondaparinux**, **Lercanidipin**, **Sotalol**, **Gliclazid**, **Saxagliptin**, **Hydrochlorothiazid** und **Indapamid**.

Die restlichen 17 Arzneistoffe sind in Tabelle 12 aufgelistet, wobei die Stärke der Überdosierungen variiert. Das Pepsin-Präparat Enzynorm-forte® wird mit der 1,05-fachen Menge der Tagesmaximaldosis nur geringfügig überdosiert, wobei hier angemerkt werden sollte, dass die Dosis das 7-fache der normalerweise eingenommenen Menge ist.

Die höchste Überdosierung findet bei Oxazepam statt: Hier muss nicht an eine Niereninsuffizienz angepasst werden und die Dosierung liegt bei bis zu 45 mg pro Tag. Kurzfristig kann auf 50 mg oder sogar 100 mg erhöht werden, das sollte allerdings nur für wenige Tage erfolgen. Ein Patient nimmt mit 400 mg somit fast die 9-fache Dosis der Empfehlung ein.

Am häufigsten wird Esomeprazol und Nitrendipin überdosiert. Esomeprazol wird 12 Patienten als doppelte Dosis verabreicht und zwei Patienten als 4-fache Dosis. Nitrendipin wird 16 Patienten in 1,5-facher Dosierung verschrieben und 6 Patienten in doppelter Dosis. Bei Nitrendipin können höhere oder geringere Dosen verabreicht werden, wenn gleichzeitig CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren angewandt werden, allerdings ist das bei keinem der 25 Patienten der Fall.²

Metamizol stellt bei der Beurteilung der Stärke der Überdosierung noch eine Ausnahme dar: Normalerweise werden zwischen 500 und 1000 mg pro Tag verabreicht, eine Dosis bis

² Beurteilung mittels: *) Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007) und *) Liste der CYP-Enzyme von: The Medical Letter (2013)

3000 mg ist möglich, allerdings sollte bei Niereninsuffizienz die Dosis reduziert werden. Eine prozentuelle Angabe der Überdosierung ist somit nicht sinnvoll möglich.

Arzneistoff	Empfehlung	n (P.)	Dosis	Prozent
Atenolol	max. 25 mg/d, (nach Dialyse evt. 50 mg)	1	100 mg/d	400
Bisoprolol	max. 10 mg/d	2	12,5 mg/d	125
Calcitriol	max. 0,25 µg/d	1	0,75 µg/d	300
		5	0,50 µg/d	200
Carvedilol	max. 50 mg/d	2	75 mg/d	150
Esomeprazol	max. 20 mg/d (40 mg für 4 Wochen)	2	80 mg/d	400
		12	40 mg/d	200
Lamivudin	max. 25 mg/d	1	150 mg/d	600
		1	100 mg/d	400
Lornoxicam	max. 12 mg/d	1	16 mg/d	133
Maraviroc	max. 150 mg/d	1	300 mg/d	200
Metamizol	bei normaler Nierenfkt: max. 3000 mg/d, bei Nierenfunktionsstörungen Dosis verringern	1	3000 mg/d	-
Metoclopramid	10 mg/d	1	20 mg/d	200
Nitrendipin	bis 40 mg/d	6	80 mg/d	200
		16	60 mg/d	150
Omeprazol	bis 20 mg/d	1	40 mg/d	200
Oxazepam	bis 45 mg/d, kurzfristig 100 mg/d möglich	1	400 mg/d	889
Pepsin	max. 20 Tbl. (Tagesmaximaldosis)	1	21 Tbl.	105
Ramipril	max. 2,5 mg/d	1	10 mg/d	400
		2	5 mg/d	200
		1	10 mg an HD-freien d	228
Ranitidin	max. 150 mg/d	3	300 mg/d	200

Tabelle 12: Arzneistoffe, welche nach Quelle A überdosiert werden

Die 82 Verschreibungen (6,8%), welche zu hoch dosiert sind, verteilen sich auf 64 verschiedene Patienten (44,4%), 12 davon (8,3%) haben gleich zwei Arzneistoffe in zu hoher Dosierung verschrieben und 3 (2,1%) haben sogar drei Wirkstoffe zu hoch dosiert.

Unterdosierungen

Bei 12 verschiedenen Arzneistoffen kommt es zu Unterdosierungen. Insgesamt werden 29 Verschreibungen (2,4%) zu niedrig dosiert, 24 Patienten (16,7%) sind betroffen (bei 5 davon (3,5%) werden je zwei Arzneistoffe zu niedrig dosiert).

In Tabelle 13 sind die Arzneistoffe mit der falschen Dosierung dargestellt.

Arzneistoff	Empfehlung	n (P.)	Dosis	Prozent
Aciclovir	400 mg/d	1	200 mg/d	50
Amlodipin	ab 5 mg/d	1	5 mg an HD-freien Tagen	57
		1	2,5 mg 4x pro Woche	29
Ca-Acetat	ab 3000 mg/d	8	1500 mg/d	50
		2	1000 mg/d	33
		1	750 mg/d	25
Candesartan	ab 4 mg/d	1	2 mg 4x pro Woche	29
Carvedilol	ab 6,25 mg/d	1	6,25 mg an HD-freien Tagen	57
Diltiazem	ab 180 mg/d	2	90 mg/d	50
Gabapentin	HD mit CrCl <10 ml/min: 150 bis 300 mg/d +200 bis 300 mg post HD	1	300 an HD-freien Tagen	73
Levetiracetam	ab 500 mg/d, nach Dialyse zusätzlich ab 250 mg	1	250 mg/d	41
Metoclopramid	10 mg/d	1	6,7 mg/d	67
Mycophenolat-mofetil	ab 2000 mg/d	1	1500 mg/d	75
		6	1000 mg/d	50
		1	500 mg/d	25
Mycophenolat-Na	ab 1440 mg/d	2	180 mg/d	12,5
Nitrendipin	ab 20 mg/d	2	15 mg/d	75
		1	10 mg/d	50
Sevelamer	ab 2400 mg/d	2	1600 mg/d	67
		1	800 mg/d	33
Verapamil	120 mg/d	1	80 mg/d	67

Tabelle 13: Arzneistoffe, welche nach Quelle A unterdosiert werden

Von den 11 Patienten mit einer Unterdosierung des Phosphatbinders Calciumacetat nehmen 5 noch einen oder sogar zwei weitere Phosphatbinder ein. Durch die Kombination mehrerer Phosphatbinder könnte die niedrigere Dosierung also erklärt werden.

Bei den verschriebenen Arzneistoffen ist bei 33 (17,6%) keine Information zur Dosierung bei HD-Patienten oder ESRD in der Fachinformation enthalten. In Tabelle 14 sind diese Arzneistoffe aufgelistet.

Wirkstoff	ATC-Code	n (V.)	Wirkstoff	ATC-Code	n (V.)	Wirkstoff	ATC-Code	n (V.)
Acetazolamid	S01EC01	1	ISMN	C01DA14	2	Nicorandil	C01DX16	6
Amiodaron	C01BD01	9	Lactat	G04BX	2	Olmesartan	C09CA08	1
Anakinra	L04AC03	1	Lactulose	A06AD11	1	Pentoxifyllin	C04AD03	3
ASS	B01AC06	55	Leflunomid	L04AA13	1	Phenprocoumon	B01AA04	4
Biperiden	N04AA02	1	Levodopa + Benserazid	N04BA02	1	Prothipendyl	N05AX07	2
Clonazepam	N03AE01	1	Levothyroxin	H03AA01	30	Sulfametrol + Trimethoprim	J01EE03	1
Clopidogrel	B01AC04	13	Midodrin	C01CA17	1	Spironolacton	C03DA01	6
Desloratidin	R06AX27	4	Moxonidin	C02AC05	6	Thalidomid	L04AX02	2
Diclofenac	M01AB05	2	NaHCO ₃	B05XA02	10	Torasemid	C03CA04	1
Escitalopram	N06AB10	6	Na-Perchlorat	H03BC	1	Triazolam	N05CD05	2
Ginkgoblätter-Trockenextrakt	N06DX02	2	Nebivolol	C07AB12	10	Ursdeoxycholsäure	A05AA02	2

Tabelle 14: Arzneistoffe ohne Information bezüglich Dosierung bei HD-Patienten (nach Quelle A)

Quelle B: Drug Prescribing in Renal Failure

Mit 56,4% fehlt in der amerikanischen Quelle ein großer Teil der hier verschriebenen Arzneistoffe, wodurch sich auch die verminderte Anzahl an als „richtig“ beurteilten Verschreibungen erklären lässt.

In Abbildung 10 ist die Beurteilung der Dosierungskorrektheit ersichtlich.

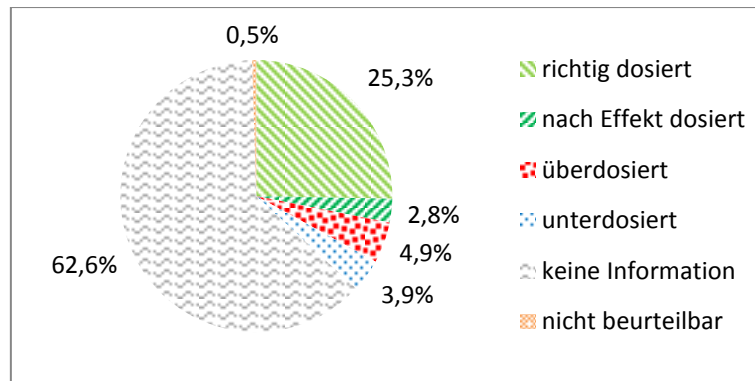


Abbildung 10: Beurteilung der Verschreibungen nach Quelle B

Zu 62,6% der Verschreibungen gibt es in der Quelle keine Information und durch diesen hohen Anteil werden hier nur 25,3% der Verschreibungen als richtig beurteilt. 2,8% werden nach Effekt dosiert und ein kleiner Teil von 0,5% muss wieder auf Grund fehlender Daten als „nicht beurteilbar“ kategorisiert werden.

Mit 4,9% werden hier etwas weniger Verschreibungen als in der Fachinformation als überdosiert bewertet, dafür mit 3,9% etwas mehr als unterdosiert.

Überdosierungen

Laut Quelle B kommt es bei 48 (33,3%) der 144 Patienten zu Verschreibungen, welche zu hoch dosiert sind. Insgesamt werden 59 Verschreibungen (4,9%) bei 25 Arzneistoffen überdosiert.

Folgende Arzneistoffe sollten bei HD-Patienten oder ESRD vermieden werden und werden daher als überdosiert bewertet: **Acetazolamid, Deferoxamin, Gliclazid, Hydrochlorothiazid, Indapamid, Spironolacton** und **Tenofovir**.

Tabelle 15 zeigt jene Arzneistoffe, welche in Dosierungen oberhalb des empfohlenen Rahmens gegeben werden, die Anzahl der betroffenen Patienten und den prozentuellen Anteil an der oberen Grenze der Empfehlung. Bei Medikamenten, deren Gabe nur nach der

Dialyse erfolgen sollte, oder bei Gabe von Supplementärdosen, wird die Dosis über die Woche berechnet, um einen Vergleich mit der Verschreibung machen zu können und das Vielfache zu berechnen.

Arzneistoff	Empfehlung	n (P.)	Dosis	Prozent
Allopurinol	75 mg alle 24h +37,5 mg post HD	2	150 mg/d	165
		4	100 mg/d	110
Atenolol	25 mg alle 24h +25 bis 50 mg post HD	1	100 mg/d	215
Carvedilol	max. 50 mg/d	2	75 mg/d	150
Cetirizin	5 mg/d	1	10 mg/d	200
Diclofenac	37,5 mg/d	1	50 mg/d	133
Enalapril	10 mg/d	1	40 mg/d	400
		2	20 mg/d	200
		1	15 mg/d	150
Fluvastatin	10 mg/d	1	20 mg/d	200
Furosemid	600 mg/d	2	1500 mg/d	250
		2	1000 mg/d	167
		1	750 mg/d	125
		1	625 mg/d	104
Gabapentin	300 mg post HD	1	500 mg post HD	222
		1	300 mg/d + 300 mg post HD	333
		3	300 mg/d	233
Lamivudin	50 mg/d	1	150 mg/d	300
		1	100 mg/d	200
Lamotrigin	100 mg post HD	1	100 mg/d	233
Olmesartan	20 mg/d	1	40 mg/d	200
Oxazepam	120 mg/d	1	400 mg/d	333
Oxcarbazepin	600 mg post HD	1	1500 mg/d	583
Prednisolon	60 mg/d	1	75 mg/d	125
Ramipril	2,5 mg/d	1	10 mg/d	400
		2	5 mg/d	200
		1	10 mg an HD-freien Tagen	229
Ranitidin	150 mg/d	3	300 mg/d	200
Sotalol	max. 160 mg alle 2 Tage	1	240 mg/d	300

Tabelle 15: Arzneistoffe, welche nach Quelle B überdosiert werden

Die Stärke der Überdosierungen reicht von einer leichten Überdosierung bei der 1,1-fachen Gabe von Allopurinol bis zur 5,8-fachen Gabe bei Oxcarbazepin.

Auffallend ist Furosemid, hier wird eine Dosis bis 600 mg/d empfohlen, somit ist eine Dosis von 1500 mg/d schon 2,5-fach dosiert, im Vergleich dazu ist laut Fachinformation eine Dosis bis 1500 mg/d aber normal.

Auch bei der Bewertung nach *Drug Prescribing in Renal Failure* ist 1 Patient (0,7%) von einer Überdosierung bei drei seiner Medikamente betroffen, bei 9 Patienten (6,3%) werden je zwei Arzneistoffe zu hoch dosiert, bei den restlichen 38 Patienten (26,4%) wird je eine Überdosierung gefunden.

Unterdosierungen

Tabelle 16 zeigt die Arzneistoffe, welche laut Quelle B zu niedrig dosiert sind.

Arzneistoff	Empfehlung	n (P.)	Dosis	Prozent
Amlodipin	ab 2,5 mg/d	1	2,5 mg 4x pro Woche	57
Bisoprolol	ab 2,5 mg/d	5	1,25 mg/d	50
Candesartan	ab 16 mg/d	1	12 mg/d	75
		5	8 mg/d	50
		2	4 mg/d	25
Carvedilol	ab 6,25 mg/d	1	6,25 mg an HD-freien Tagen	57
Chloroquin	250 mg/d	1	125 mg/d	50
Diltiazem	ab 180 mg/d	2	90 mg/d	50
Diphenhydramin	75 mg/d	3	50 mg/d	67
Isoniazid	300 mg/d	1	200 mg/d	67
Labetalol	200 mg/d	1	100 mg/d	50
Levetiracetam	ab 500 mg/d + ab 250 mg post HD	1	250 mg/d	41
Levodopa	250 mg/d	1	100 mg/d	40
Metoclopramid	20 mg/d	1	6,7 mg/d	34
Minoxidil	10 mg/d	1	2,5 mg/d	25
Pentoxifyllin	400 mg/d	1	400 mg 3x pro Woche	43
Prednisolon	5 mg/d	10	2,5 mg/d	50
Trazodon	150 mg/d	3	100 mg/d	67
		2	50 mg/d	33
		1	25 mg/d	17
Triazolam	0,25 mg/d	1	0,125 mg/d	50
Verapamil	180 mg/d	1	80 mg/d	44

Tabelle 16: Arzneistoffe, welche nach Quelle B unterdosiert werden

Die Spannweite reicht von Candesartan, mit 75% der empfohlenen Dosis, bis zu einer Gabe von nur 16,7% der empfohlenen Dosis bei Trazodon.

47 Verschreibungen (3,9%) werden zu niedrig dosiert, davon sind 41 verschiedene Patienten (28,5%) betroffen (bei 6 Patienten (4,2%) sind je zwei Arzneistoffe unterdosiert). Die Unterdosierungen teilen sich auf 18 verschiedene Arzneistoffe (9,6%) auf.

Quelle C: The Renal Drug Handbook

Ein großer Teil der Verschreibungen wird dieser Quelle zufolge richtig dosiert (58,7%), weitere 18,5% fallen in die Kategorie „nach Effekt dosiert“, wodurch anzunehmen ist, dass auch diese richtig dosiert werden. Zu 14,4% der Verschreibungen wird keine Information in dem Buch gefunden und 1,5% können auf Grund fehlender Daten nicht beurteilt werden.

Zu Überdosierungen kommt es bei 2,9% der Verschreibungen, zu Unterdosierungen bei 4,0%. Abbildung 11 zeigt die Aufteilung in die verschiedenen Kategorien.

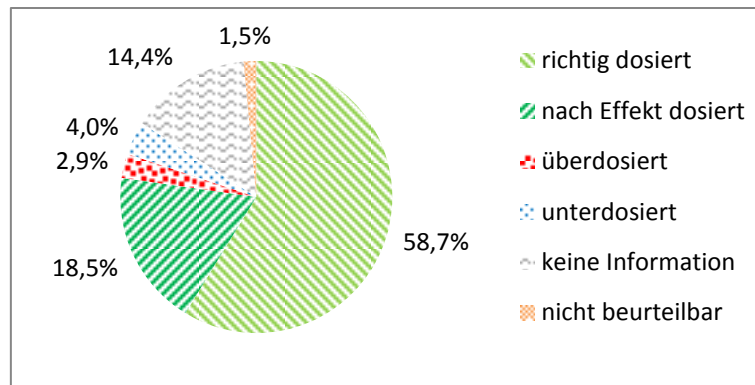


Abbildung 11: Beurteilung der Verschreibungen nach Quelle C

Überdosierungen

Bei 17 Arzneistoffen (9%) werden 35 Verschreibungen (2,9%) zu hoch dosiert, davon sind 33 Patienten (22,9%) betroffen (bei 2 Patienten (1,4%) werden jeweils zwei Arzneistoffe zu hoch dosiert).

Oxazepam und Chloroquin stellen mit der 3,3-fachen Dosis die größten Abweichungen dar, die geringsten Überdosierungen sind bei Levothyroxin und Moxonidin mit der 1,3-fachen Dosis zu finden.

Tabelle 17 zeigt diese Arzneistoffe und die Stärke der Überdosierung.

Arzneistoff	Empfehlung	n (P.)	Dosis	Prozent
Acetazolamid	250 mg/d	1	500 mg/d	200
Allopurinol	100 mg/d	2	150 mg/d	150
Carvedilol	bis 50 mg/d	2	75 mg/d	150
Chloroquin	75 mg/d	1	250 mg/d	333
		1	125 mg/d	167
Deferoxamin	1000 mg pro Woche zu HD	1	3000 mg zu jeder HD	900
Enoxaparin	20 mg/d	1	40 mg an HD-Tagen, 80 mg an HD-freien Tagen	314
		1	60 mg/d	300
		4	80 mg an HD-freien Tagen	229
		2	40 mg/d	200
		4	60 mg an HD-freien Tagen	171
Esomeprazol	bis 40 mg/d	2	80 mg/d	200
Gliclazid	bis 40 mg/d	3	90 mg/d	225
		1	60 mg/d	150
Lamivudin	bis 50 mg/d	1	150 mg/d	300
		1	100 mg/d	200
Levocetirizin	5 mg alle 3 Tage	1	5 mg/d	300
Levothyroxin	bis 0,3 mg/d	1	0,4 mg/d	133
Moxonidin	bis 0,6 mg/d	2	0,8 mg/d	133
Oxazepam	max. 120 mg/d	1	400 mg/d	333
Risperidon	bis 4 mg/d	1	6 mg/d	150
Simvastatin	bis 20 mg/d	1	40 mg/d	200
Sotalol	bis 160 mg/d	1	240 mg/d	150
Spironolakton	25 mg/d	2	50 mg/d	200

Tabelle 17: Arzneistoffe, welche nach Quelle C überdosiert werden

Unterdosierungen

Quelle C findet im Gegensatz zu den anderen beiden Quellen mehr Unterdosierungen als Überdosierungen.

Die 48 Unterdosierungen (4,0%) teilen sich auf 20 verschiedene Arzneistoffe auf (10,6%), 37 Patienten (25,7%) sind betroffen (bei 6 Patienten (4,2%) werden jeweils zwei Arzneistoffe zu niedrig dosiert und je 1 Patient (0,7%) hat drei oder vier Unterdosierungen).

In Tabelle 18 sind die Arzneistoffe aufgelistet und die Stärke der Abweichung von der empfohlenen Dosierung ist dargestellt.

Arzneistoff	Empfehlung	n (P.)	Dosis	Prozent
Aciclovir	400 mg/d	1	200 mg/d	50
Amlodipin	ab 5 mg/d	1	5 mg an HD-freien Tagen	57
		1	2,5 mg 4x pro Woche	29
ASS	ab 75 mg/d	1	25 mg/d	33
Ca-Acetat	ab 3000 mg/d	8	1500 mg/d	50
		2	1000 mg/d	33
		1	750 mg/d	25
Clonidin	0,15 mg/d	1	0,075 mg/d	50
Clopidogrel	75 mg/d	1	75 mg 3x pro Woche	43
Colchicin	ab 1,5 mg/d	1	0,372 mg/d	25
Diclofenac	ab 75 mg/d	1	50 mg/d	67
		1	25 mg 3x pro Woche	14
Diltiazem	ab 180 mg/d	2	90 mg/d	50
Enoxaparin	20 mg/d	3	20 mg an HD-freien Tagen	57
		1	40 mg am Sa und So	57
Gliclazid	ab 20 mg/d	1	15 mg/d	75
Levetiracetam	ab 500 mg/d	1	250 mg/d	50
Metoclopramid	30 mg/d	1	20 mg/d	67
		1	6,7 mg/d	22
Mycophenolat-mofetil	ab 2000 mg/d	1	1500 mg/d	75
		6	1000 mg/d	50
		1	500 mg/d	25
Mycophenolat-Na	ab 1440 mg/d	2	180 mg/d	12,5
NaHCO ₃	ab 1500 mg/d	1	500 mg/d	33
Pentoxifyllin	400 mg/d	1	400 mg 3x pro Woche	43
Risperidon	ab 1 mg/d	1	0,5 mg/d	50
Sevelamer	ab 2400 mg/d	2	1600 mg/d	67
		1	800 mg/d	33
Tramadol	ab 150 mg/d	1	100 mg/d	67
Verapamil	ab 120 mg/d	1	80 mg/d	67

Tabelle 18: Arzneistoffe, welche nach Quelle C unterdosiert werden

Vergleich der drei Quellen

Da in Quelle B ein großer Teil der Arzneistoffe nicht enthalten ist, soll hier noch ein Vergleich der Dosierungsbeurteilung zwischen den Quellen ohne Berücksichtigung der Kategorien „keine Information“ und „nicht beurteilbar“ erfolgen.

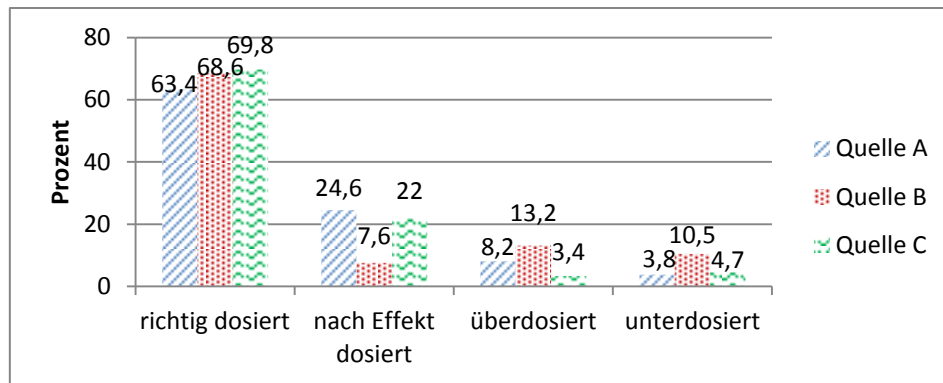


Abbildung 12: Vergleich der Quellen A, B und C nach Ausschluss der Kategorien „keine Info“ und „nicht beurteilbar“

Der prozentuelle Anteil der als „richtig“ beurteilten Dosierungen nach Referenz B ähnelt dann den Beurteilungen nach Referenz A und C. Weiters zeigt dann Quelle B prozentuell gesehen mehr Über- und Unterdosierungen auf als die anderen beiden Quellen. Vor dem Hintergrund, dass nach Referenz B jedoch über 60% der Verschreibungen nicht beurteilt werden konnten, gibt diese Darstellung die Dosierungskorrektheit in der Studienpopulation nur unzureichend wieder.

Unterschiedliche Beurteilung einzelner Dosierungen

In der Fachinformation und den beiden Kompendien werden bei manchen Arzneistoffen divergierende Dosierungen empfohlen, somit kommt es zu unterschiedlichen Beurteilungen, ob eine Verschreibung korrekt, über- oder unterdosiert ist. Je nach Arzneistoff kommt es zwischen den einzelnen Quellen zu mehr oder weniger starken Abweichungen.

Von den 188 verschriebenen Arzneistoffen ist bei 47 (25%) in je zwei Quellen keine Information zu finden, wodurch kein Vergleichen möglich ist. Bei 7 (3,7%) ist in allen drei Quellen keine Information zur Dosierung bei HD-Patienten. Eine Auflistung dieser Arzneistoffe ist im Anhang in Tabelle 48 zu sehen. (Zu den 7 Arzneistoffen wurde ergänzend eine weitere Recherche in www.dosing.de und Micromedex zu eventuell verfügbaren Dosierungsinformationen durchgeführt: Zu drei Arzneistoffen ist eine Empfehlung zu ESRD, nicht jedoch explizit für HD-Patienten zu finden, die Daten sind im Anhang in Tabelle 49 zu sehen.)

Bei den Arzneistoffen, bei welchen keine Differenzen bei der Beurteilung nach Quelle A, B und C entstehen, kommt es bei 26 Arzneistoffen (13,8%) zu Über- oder Unterdosierungen.

Bei 42 Arzneistoffen (22,3%) werden Unterschiede bei der Beurteilung der Dosierungskorrektheit zwischen den einzelnen Quellen gefunden.

Auf den folgenden Seiten sollen nun die Differenzen zwischen den Quellen dargestellt und beschrieben werden. Zur besseren Übersicht werden die Arzneistoffe nicht alphabetisch sortiert, sondern nach ATC-Code gruppiert.

Gruppe A – Alimentäres System und Stoffwechsel

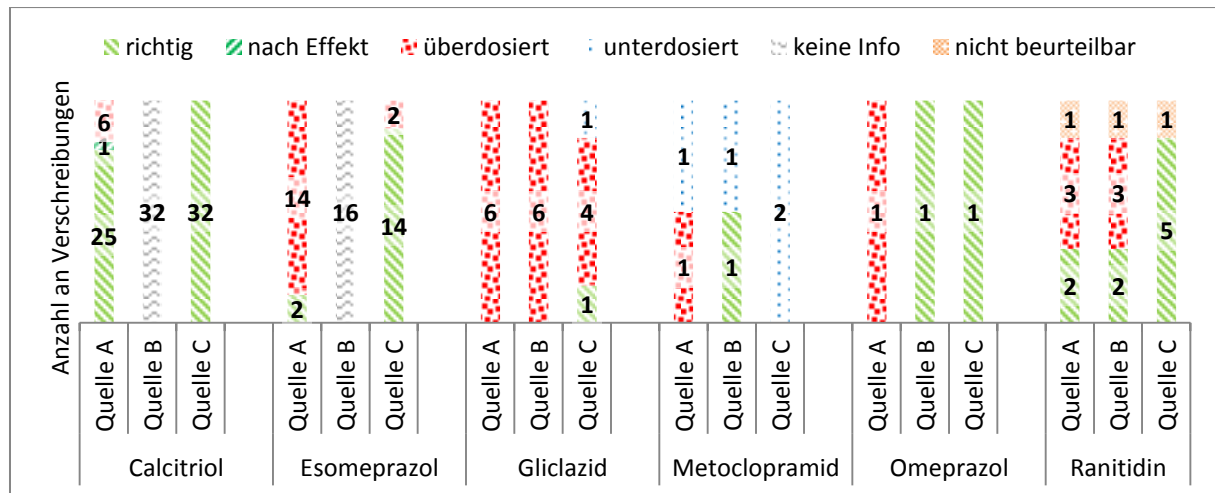


Abbildung 13: Beurteilungsunterschiede der Dosierungskorrektheit der ATC Code Gruppe A

Calcitriol

32 Patienten erhalten Calcitriol, alle Verschreibungen liegen in Quelle C im empfohlenen Bereich bis 1 µg/d. Bewertet man nach Quelle A, so wird allerdings bei 6 Patienten überdosiert, da hier die obere Grenze nur bei 0,25 µg/d liegt.

Esomeprazol

16 Patienten erhalten Esomeprazol. Laut Quelle A sollten 20 mg/d verabreicht werden, nach Quelle C liegen auch 40 mg/d im normalen Bereich.

Gliclazid

6 Patienten erhalten Gliclazid, laut Quelle A und B sollte dieses bei HD-Patienten vermieden werden. Quelle A schlägt vor, Insulin zu verabreichen. Im Gegensatz dazu wird in Quelle C eine Dosis zwischen 20 und 40 mg/d empfohlen, wodurch bei einem Patienten sogar eine Unterdosierung gefunden wird.

Metoclopramid

Quelle A empfiehlt 10 mg/d, in Quelle B werden 20 mg bis 30 mg/d empfohlen, wohingegen laut Quelle C die normale Dosierung erst bei 30 mg/d beginnt. Die 2 Patienten mit 6,7 mg/d und 20 mg/d werden so sehr unterschiedlich beurteilt.

Omeprazol

Quelle A begrenzt die normale Dosierung mit 20 mg/d niedriger als die beiden anderen Referenzen.

Ranitidin

Laut Quelle A und B werden Dosen bis 150 mg/d empfohlen, nach Quelle C sind Dosen bis 300 mg/d normal.

Gruppe B – Blut und blutbildende Organe

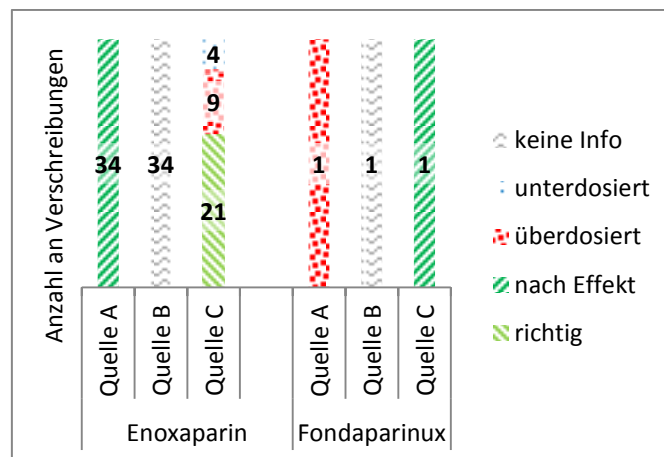


Abbildung 14: Beurteilungsunterschiede der Dosierungskorrektheit der ATC Code Gruppe B

Enoxaparin

In Quelle A sind keine genauen Grenzen beschrieben, nach Quelle C werden 20 mg/d empfohlen, wodurch Abweichungen davon als über- oder unterdosiert gewertet werden.

Fondaparinux

Fondaparinux sollte laut Quelle A nicht gegeben werden, laut Quelle C muss es jedoch nur an die Nierenfunktion angepasst werden.

Gruppe C – Kardiovaskuläres System

Clonidin

Von den drei Quellen bewertete nur Quelle C eine Dosierung von 0,075 mg/d als zu niedrig, die Empfehlung beginnt hier erst bei 0,15 mg/d.

Minoxidil

In Quelle B wird eine Dosis von 10 bis 60 mg/d empfohlen. Demgegenüber sind in den anderen beiden Quellen auch niedrigere Dosierungen bei HD-Patienten normal.

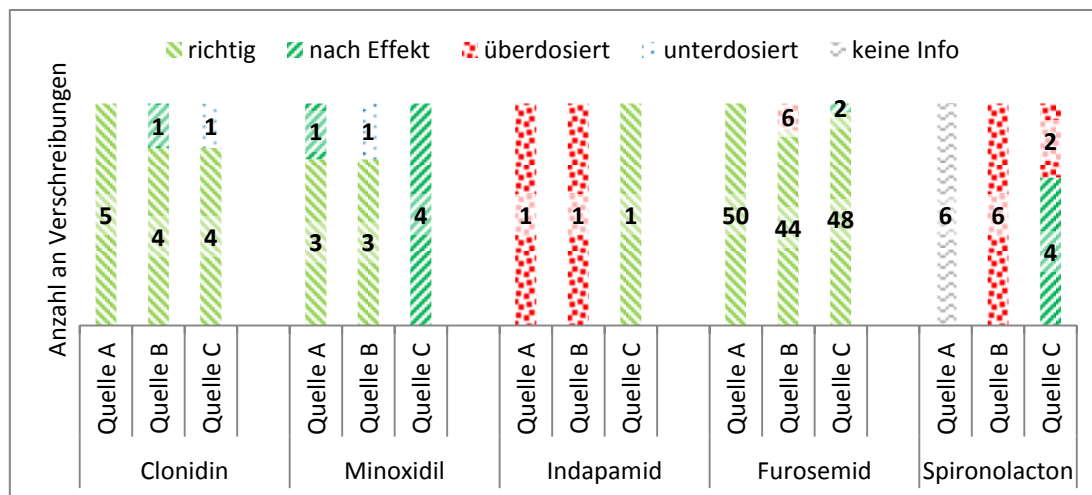


Abbildung 15: Beurteilungsunterschiede der Dosierungskorrektheit der ATC Code Gruppe C (Teil 1)

Indapamid

Indapamid sollte entsprechend Quellen A und B bei HD-Patienten vermieden werden, in Quelle C wird zwar erwähnt, dass es bei bestehendem Nierenversagen ineffektiv ist, aber sonst bei HD-Patienten eine normale Dosis verabreicht werden kann.

Furosemid

Quelle B setzt die obere Grenze mit einer Dosis von 600 mg/d fest, in Quelle A liegt diese Grenze wesentlich höher bei 1500 mg/d und auch in Quelle C wird eine Dosis von 1000 mg/d (oder auch höher) als normal gewertet.

Spironolaktone

Spironolaktone sollte laut Quelle B vermieden werden, laut Quelle C kann HD-Patienten jedoch eine Dosis bis zu 25 mg/d verabreicht werden.

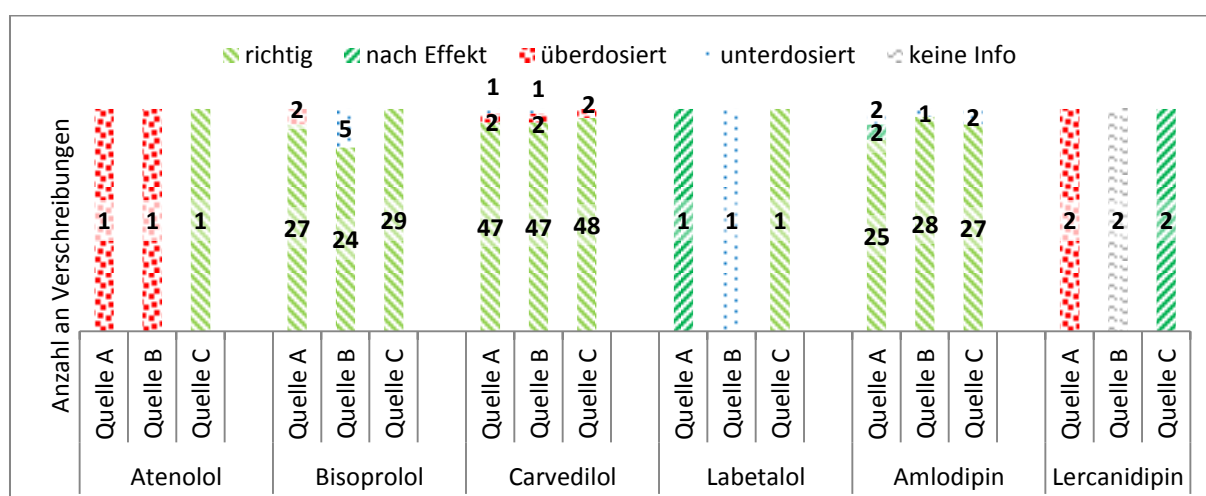


Abbildung 16: Beurteilungsunterschiede der Dosierungskorrektheit der ATC Code Gruppe C (Teil 2)

Atenolol

Laut Quelle A und B kann HD-Patienten bis zu 25 mg/d verabreicht werden, nach der Dialyse auch etwas mehr; Quelle C zufolge wird wie bei Nierengesunden dosiert, womit höhere Dosen im normalen Bereich liegen.

Bisoprolol

Quelle A empfiehlt Dosen bis 10 mg/d, wodurch bei zwei Patienten die Dosis als zu hoch bewertet wird. Quelle B wiederum setzt die untere Grenze mit 2,5 mg/d etwas höher als die anderen beiden Referenzen, wodurch bei fünf Patienten eine Unterdosierung zu finden ist.

Carvedilol

Nur eine kleine Differenz ist zwischen den Quellen A und B mit einer Empfehlung von 6,25 bis 50 mg/d auf der einen Seite und Quelle C mit einer Empfehlung von 3,125 bis 50 mg/d auf der anderen Seite zu finden.

Labetalol

Nur Quelle B bewertet eine Dosis von 100 mg/d als zu niedrig, nach den anderen beiden Quellen liegt diese Dosis im normalen Bereich.

Amlodipin

Bei Amlodipin kommt es nur zu geringen Abweichungen zwischen den drei Quellen, in Quelle B werden Dosen ab 2,5 mg/d empfohlen, nach den anderen beiden Quellen fallen erst Dosen ab 5 mg/d in den normalen Bereich, deshalb kommt es zu Differenzen bei der Beurteilung der Unterdosierung.

Lercanidipin

Lercanidipin sollte laut Quelle A vermieden werden, nach Quelle C beginnt man bei Dialysepatienten mit einer niedrigen Dosis und titriert zum gewünschten Effekt.

Enalapril

Nur Quelle B begrenzt die Dosis nach oben mit 10 mg/d, wodurch die Verschreibungen von vier Patienten als überdosiert gewertet werden. Nach Quelle A und C wird mit einer niedrigen Dosis begonnen und dann titriert.

Ramipril

Alle drei Quellen empfehlen eine Dosierung ab 1,25 mg/d. Während nach Quelle C bis zum gewünschten Effekt titriert wird, geben die anderen beiden Quellen eine obere Grenze von 2,5 mg/d an. Damit kommt es bei diesen auch zu vier Bewertungen als Überdosierung.

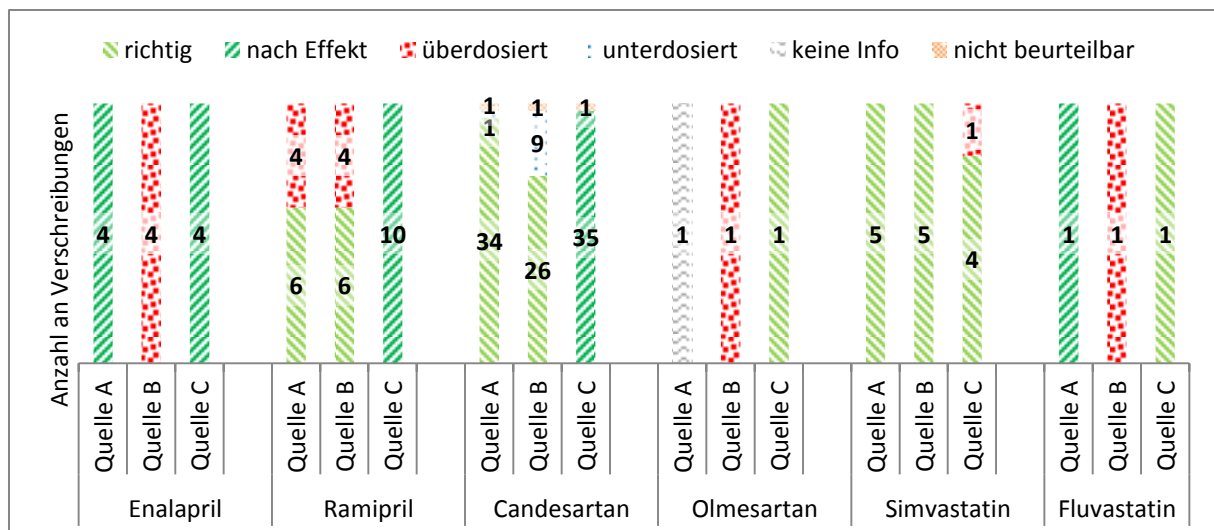


Abbildung 17: Beurteilungsunterschiede der Dosierungskorrektheit der ATC Code Gruppe C (Teil 3)

Candesartan

Bei einem Patienten ist keine genaue Dosis im Patientenakt angegeben, wodurch keine Beurteilung möglich ist. Unterschiede zwischen den drei Quellen ergeben sich dadurch, dass die Dosierungsempfehlung der Quelle A bei 4 mg/d beginnt, in Quelle B jedoch erst bei 16 mg/d. Quelle C empfiehlt eine Anfangsdosis von 2 mg/d und anschließendes Titrieren je nach Ansprechen.

Olmesartan

Quelle B empfiehlt eine Dosis bis 20 mg/d, wodurch bei einem Patienten die Dosis von 40 mg/d als zu hoch bewertet wird. Quelle C empfiehlt hingegen eine Anfangsdosis von 10 mg/d und anschließende Titration.

Simvastatin

Laut Quelle C können Dosen bis 20 mg/d gegeben werden, jedoch sollten Dosen über 10 mg/d bei schwerer Niereninsuffizienz nur mit Vorsicht angewandt werden. In Quelle B werden Dosen zwischen 5 und 40 mg/d empfohlen und in Quelle A sind sogar Dosen bis 80 mg/d normal, Dosen über 10 mg/d sollten allerdings auch mit Vorsicht angewandt werden.

Fluvastatin

Auch bei Fluvastatin liegt die Dosierungsempfehlung in Quelle B mit 2 bis 10 mg/d niedriger als in den anderen beiden Quellen, diese empfehlen 20 bis 80 mg/d.

Gruppe H – Hormonpräparate

Prednisolon

Die Quellen A und C geben keinen genauen Dosierungsrahmen, der Arzneistoff wird nach Bedarf verabreicht. Quelle B empfiehlt zwischen 5 und 60 mg/d, wodurch es zu einer Bewertung von 1 Über- und 10 Unterdosierungen kommt.

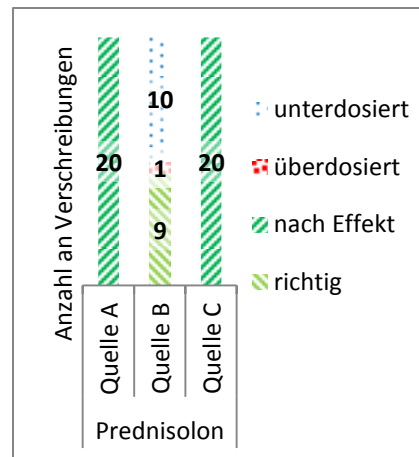


Abbildung 18: Beurteilungsunterschiede der Dosierungskorrektheit der ATC Code Gruppe H

Gruppe J – Antiinfektiva

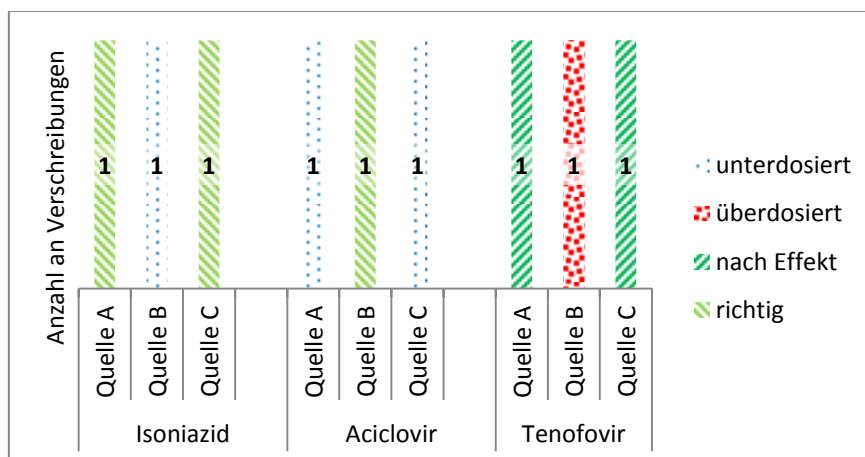


Abbildung 19: Beurteilungsunterschiede der Dosierungskorrektheit der ATC Code Gruppe J

Isoniazid

Quelle B empfiehlt Dosen ab 300 mg/d. Laut Quelle A vertragen HD-Patienten die normale Dosis von 300 mg/d, allerdings muss bei langsamen Metabolisierern auf 100 bis 200 mg/d reduziert werden. Auch Quelle C empfiehlt 200 bis 300 mg/d. Deshalb wird die Dosis eines Patienten von 200 mg/d nur nach einem Buch als unterdosiert bewertet.

Aciclovir

Laut Quelle A sollten bei ESRD täglich Dosen von 400 mg/d verabreicht werden. Auch Quelle C gibt 400 mg/d als untere Grenze der Empfehlung an. Quelle B dosiert Aciclovir nach Gewicht des Patienten, ab 2,5 mg/kg Körpergewicht, womit die Dosis des Patienten mit 200 mg/d in den richtigen Bereich fällt.

Tenofovir

Tenofovir sollte laut Quelle B bei HD-Patienten vermieden werden. Den anderen beiden Quellen zufolge muss das Dosierungsintervall je nach Einschränkung der Nierenfunktion erhöht werden.

Gruppe M – Muskel- und Skelettsystem

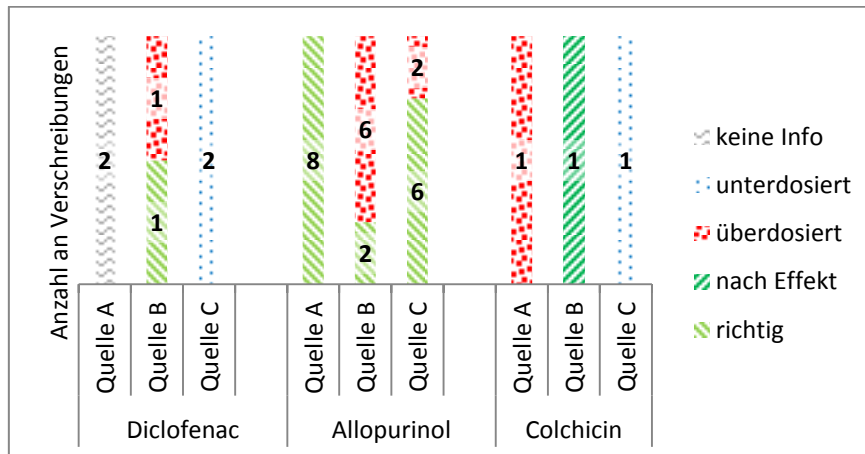


Abbildung 20: Beurteilungsunterschiede der Dosierungskorrektheit der ATC Code Gruppe M

Diclofenac

Quelle B empfiehlt 12,5 bis 37,5 mg/d, Quelle C 75 bis 150 mg/d. Dadurch kommt es zu unterschiedlichen Beurteilungen.

Allopurinol

Quelle A empfiehlt bis zu 100 mg täglich bei ESRD oder die Gabe einer höheren Dosis von 300 bis 400 mg direkt nach der Dialyse. Laut Quelle B sollten 75 mg/d plus 37,5 mg post HD verabreicht werden. Quelle C empfiehlt 100 mg pro Tag, wobei keine Supplementärdosis erwähnt ist.

Colchicin

Colchicin wird sehr unterschiedlich bewertet, Quelle A bewertet HD als Kontraindikation, während die Dosis bei eingeschränkter Nierenfunktion nur angepasst werden muss, wohingegen Quelle B die Dosis von 0,372 mg/d als richtig bewertet, es wird nur von längerem Gebrauch abgeraten. Quelle C wiederum empfiehlt 1,5 bis 2 mg/d, wodurch die Dosis als Unterdosierung gewertet werden muss. Somit widersprechen die drei Quellen einander.

Gruppe N – Nervensystem

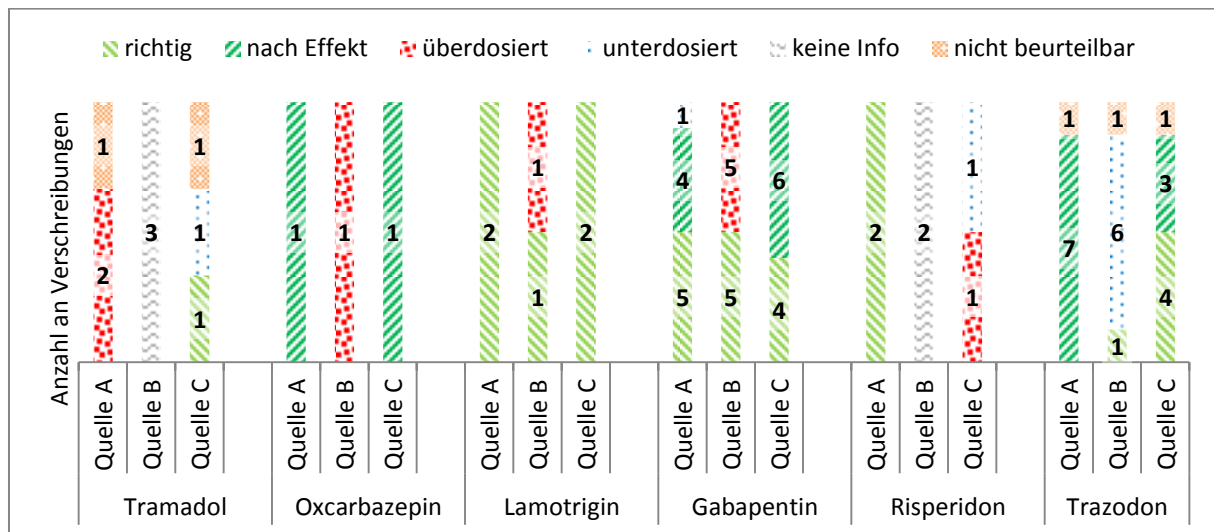


Abbildung 21: Beurteilungsunterschiede der Dosierungskorrektheit der ATC Code Gruppe N

Tramadol

Quelle A empfiehlt Tramadol bei schwerer Nierenfunktionsstörung nicht zu verabreichen, da es kaum dialysierbar und die Halbwertszeit stark verlängert ist. Laut Quelle C hingegen ist Tramadol dialysierbar und es kann mit 150 mg/d begonnen und dann je nach Effekt titriert werden.

Oxcarbazepin

Laut Quelle B können bis zu 600 mg jeweils nach der Dialyse verabreicht werden. Die anderen beiden Quellen empfehlen jedoch eine Titration zum gewünschten Effekt.

Lamotrigin

Quelle B begrenzt die empfohlene Dosis nach oben mit 100 mg post HD, die anderen beiden Quellen geben an, dass eine niedrigere Erhaltungsdosis als bei normaler Nierenfunktion ausreichen kann und eine vorsichtige Verabreichung empfohlen wird.

Gabapentin

Laut Quelle A wird bei der Gabe von Gabapentin bei HD-Patienten zwischen anurischen Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unterschieden. Erstere sollten 200 bis 300 mg nach der Dialyse bekommen, Letztere zusätzlich täglich zwischen 150 und 300 mg. Dadurch kommt es bei einem Patienten zu einer Unterdosierung.

Quelle B empfiehlt die Gabe von 300 mg post HD, wodurch es bei fünf Patienten zu Überdosierungen kommt. In Quelle C werden 100 bis 300 mg post HD als Erhaltungsdosis angegeben, wobei die Dosis je nach Ansprechen erhöht werden kann.

Risperidon

Quelle A gibt bei Nierengesunden eine Dosis von 2 bis 10 mg/d an, bei Niereninsuffizienz sollte mit einer niedrigeren Dosis begonnen und vorsichtig dosiert werden. Quelle C begrenzt die empfohlene Dosis mit 4 mg/d, wodurch ein Patient mit 6 mg/d als überdosiert zu werten ist.

Trazodon

Nur Quelle B findet Unterdosierungen bei Trazodon, da eine Dosis ab 150 mg/d empfohlen wird. Auch Quelle A gibt an, dass normalerweise Dosen zwischen 150 und 300 mg angewandt werden, die Dosis allerdings individuell auf den Patienten anzupassen ist und vor allem bei älteren Patienten niedrigere Dosen ausreichen.

Gruppe P – Antiparasitäre Mittel, Insektizide, Repellentien

Chloroquin

Beide Patienten haben Systemischen Lupus Erythematoses (SLE). Quelle C empfiehlt bei SLE eine Dosis von 75 mg/d, Quelle A richtet sich bei dieser Indikation nach dem Körpergewicht und empfiehlt zwischen 125 und 375 mg/d als tägliche Maximaldosis. Laut Quelle B sollten 250 mg pro Tag verabreicht werden, wobei hier auf die Prophylaxe von Malaria abgezielt wird.

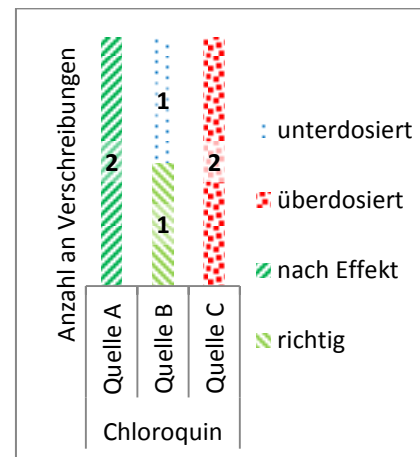


Abbildung 22: Beurteilungsunterschiede der Dosierungskorrektheit der ATC Code Gruppe P

Gruppe R – Respirationstrakt

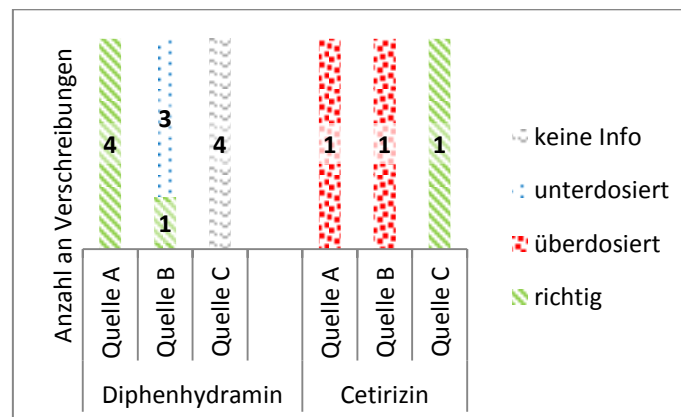


Abbildung 23: Beurteilungsunterschiede der Dosierungskorrektheit der ATC Code Gruppe R

Diphenhydramin

Quelle B empfiehlt 75 bis 100 mg/d, wobei keine Anpassung an eine Nierenfunktionsstörung stattfindet. Laut Quelle A sollten 50 bis 100 mg in einem größeren Dosierungsintervall von 12 bis 18 Stunden verabreicht werden, allerdings sollte gerade bei älteren Patienten eine individuelle Dosierung je nach Ansprechen erfolgen.

Cetirizin

Laut Quelle A sollte bei HD-Patienten Cetirizin nicht verabreicht werden. Quelle B gibt an, dass 5 mg/d verabreicht werden können, allerdings bei ESRD mit HD auch 5 mg drei Mal pro Woche ausreichen können. Im Gegensatz dazu empfiehlt Quelle C 5 bis 10 mg/d.

Gruppe V – Varia

Deferoxamin

Laut Quelle A zielt Deferoxamin unter anderem auf die Aluminiумаusscheidung bei HD-Patienten ab, die Dosierung erfolgt nach Bedarf des Patienten. Im Gegensatz dazu sollte Deferoxamin laut Quelle B bei HD-Patienten vermieden werden, es kommt zu Neurotoxizität bei schwerer Niereninsuffizienz. Quelle C empfiehlt eine Dosis von 1000 mg intravenös ein Mal pro Woche während der letzten Stunde der Dialyse zur

Aluminiumentfernung aus dem Plasma. Somit werden 1000 mg bei jeder Dialyse, also drei Mal pro Woche, als überdosiert bewertet.

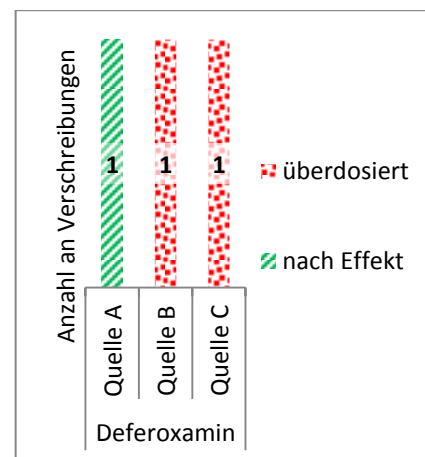


Abbildung 24: Beurteilungsunterschiede der Dosierungskorrektheit der ATC Code Gruppe V

Bei der Gegenüberstellung der Unterschiede der Dosierungsempfehlung von Fachinformation, *Drug Prescribing in Renal Failure* und *The Renal Drug Handbook* wird ersichtlich, dass die drei Quellen in den meisten Fällen eine sehr ähnliche Empfehlung aussprechen und sich meist nur beim vorgeschlagenen Rahmen etwas unterscheiden.

Betrachtet man nur jene falschen Dosierungen, die nicht von mindestens einer anderen Quelle als richtig (oder vermutlich richtig, da nach Effekt dosiert) bewertet werden, so reduziert sich die Zahl der Über- und Underdosierungen. Übrig bleiben zwei Überdosierungen bei Esomeprazol, fünf falsche Dosierungen bei Gliclazid, eine falsche Dosierung bei Metoclopramid, zwei Überdosierungen bei Spironolacton, zwei

Überdosierungen bei Carvedilol und eine Unterdosierung bei Amlodipin. Weiters bleiben je eine falsche Dosierung bei Diclofenac und bei Tramadol zu werten.

Arzneistoff	ATC-Code	Überdosierung	Unterdosierung	Je nach Quelle Über-/ Unterdos.
Esomeprazol	A02BC05	2		
Gliclazid	A10BB09			5
Metoclopramid	A04FA01			1
Spirolacton	C03DA01	2		
Carvedilol	C07AG02	2		
Amlodipin	C08CA01		1	
Diclofenac	M01AB05			1
Tramadol	N02AX02			1

Tabelle 19: Falsche Dosierungen, welche in keiner Quelle als richtig beurteilt werden

Hinzu kommen noch jene Über- und Unterdosierungen, bei denen nach allen drei Quellen gleich beurteilt wird, beziehungsweise wo keine Differenzen entstehen können, da in ein oder zwei Quellen keine Information gegeben wird. Diese sind in Tabelle 20 aufgelistet.

Arzneistoff	ATC Code	Überdosierung	Unterdosierung
Acetazolamid	S01EC01	1	
ASS	B01AC06		1
Ca-Acetate	V03AE		11
Clopidogrel	B01AC04		1
Diltiazem	C08DB01		2
Hydrochlorothiazid	C03AA03	1	
Lamivudin	J05AF05	2	
Levetiracetam	N03AX14		1
Levocetirizin	R06AE09	1	
Levodopa + Benserazid	N04BA02		1
Levothyroxin	H03AA01	1	
Lornoxicam	M01AC05	1	
Maraviroc	J05AX09	1	
Metamizol	N02BB02	1	
Moxonidin	C02AC05	2	
Mycophenolat	L04AA06		10
NaHCO ₃	B05XA02		1
Nitrendipin	C08CA08	22	3
Oxazepam	N05BA04	1	
Pentoxifyllin	C04AD03		1
Pepsin + Betainhydrochlorid	A09AC01	1	
Saxagliptin	A10BH03	2	
Sevelamer	V03AE02		3
Sotalol	C07AA07	1	
Triazolam	N05CD05		1
Verapamil	C08DA01		1

Tabelle 20: Falsche Dosierungen, bei denen keine Differenzen zwischen den Quellen aufkommen

Beurteilung

Somit kommt es bei 1209 Verschreibungen zu 90 falschen Dosierungen, das entspricht 7,4%. Auf den ersten Blick scheint das eine hohe Zahl zu sein, allerdings darf nicht vergessen werden, dass diese „Über-“ und „Unterdosierungen“ meist in einem Bereich liegen, wo keine

schweren Nebenwirkungen durch die Dosierung außerhalb des empfohlenen Rahmens zu erwarten sind.

Als Beispiel wäre Esomeprazol zu nennen, wo zwar laut Fachinformation teilweise die 4-fache Dosis verabreicht wird, allerdings sind bei dem Protonenpumpenhemmer kaum schwere unerwünschte Nebenwirkungen zu erwarten.

Weiters wird Sevelamer teilweise unterdosiert, wobei zwei Patienten zusätzlich noch Aluminiumhydroxid zur Phosphatbindung einnehmen. Beim dritten Patienten stellt sich die Frage, ob dieser (noch) keine ausgeprägte Hyperphosphatämie zeigt und deshalb keine höheren Dosen benötigt.

Auch bei Ca-Acetat muss berücksichtigt werden, dass die Empfehlung auf eine Phosphatbindung abzielt und die Hälfte der Patienten mit einer Unterdosierung zusätzlich andere Phosphatbinder einnimmt.

Mycophenolat wird teilweise in wesentlich niedrigerer Dosis als empfohlen verabreicht. Als Immunsuppressivum kann dieses Präparat jedoch zu starken (GIT) Nebenwirkungen führen, das würde eine Reduktion der Dosis verlangen.

Zu Nitrendipin, das mit 22 Überdosierungen und 3 Unterdosierungen noch auffällt, wird nur in der Fachinformation eine Empfehlung gefunden, die einen recht engen Rahmen von 20 bis 40 mg/d beschreibt. Vor allem bei der Therapie der Hypertonie muss jedoch auf das individuelle Ansprechen des Patienten geachtet werden. Weiters müssten Über- oder Unterdosierungen bei regelmäßiger Kontrolle des Blutdrucks auffallen.

Levodopa wird von Quelle B als unterdosiert bewertet, allerdings wird die gleichzeitige Verabreichung von Benserazid nicht berücksichtigt, das könnte zu einer falschen Einschätzung führen.

Oxazepam wird deutlich überdosiert, hier sollte statt einer unbeabsichtigten Überdosierung eine Benzodiazepinabhängigkeit in Betracht gezogen werden.

Hydrochlorothiazid sollte laut Quelle A und B vermieden werden, da es unwirksam ist. Weiters wird angegeben, dass es die GFR senkt und damit schädlich wirken kann. Neben dem diuretischen Effekt wird eine antihypertensive Wirkung durch Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes diskutiert, nach derzeitiger Studienlage kann eine Anwendung bei HD-Patienten jedoch nicht empfohlen werden (CHAN et al. 2012).

Bei Lornoxicam wird in Quelle A eine maximale Tagesdosis von 12 mg empfohlen, als nichtsteroidales Antiphlogistikum kann es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Dies wird zwar vor allem bei prädialytischen Patienten eine Rolle spielen, sollte aber auch bei HD-Patienten mit Restdiurese nicht außer Acht gelassen werden.

Lamivudin scheint bei zwei Patienten (unbeabsichtigt) ohne die erforderliche Anpassung an die Nierenfunktion verabreicht zu werden.

Bei Maraviroc sollte die Dosis auf die Hälfte verringert werden, sofern auch starke CYP3A4-Inhibitoren verabreicht werden. Das ist bei einem Patienten mit der gleichzeitigen Kombination von Darunavir und Ritonavir der Fall, es scheint, als wäre das bei diesem Patienten übersehen worden.

4.4. Interaktionen

4.4.1. Zusammenhang zwischen der Anzahl an Arzneistoffen und erkannten Interaktionen

Theoretisch steigt die Anzahl der möglichen Interaktions-Paare nach der Formel:

$$\text{Anzahl der möglichen Interaktions(2er)Paare} = \frac{n \times (n - 1)}{2}$$

mit höherer Anzahl an Arzneistoffen (n) an (siehe Abb. 25).

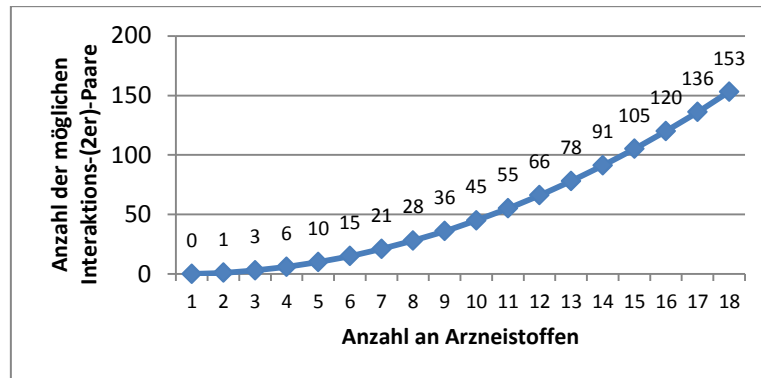


Abbildung 25: Anzahl der theoretisch möglichen Interaktionspaare

Die Anzahl der realen Arzneistoff-Paare, bei denen eine Interaktion stattfindet, liegt natürlich darunter, und die Anzahl der Paare, die von einer Datenbank gefunden werden, liegt etwas niedriger. Dies wird vor allem in der DB MediQ ersichtlich, welche jene Arzneimittel-Paare als eigene Kategorie dargestellt, bei welchen keine Interaktion zu erwarten ist, im Gegensatz zu jenen, wo keine Daten vorliegen, Interaktionen also möglich wären.

Auf Grund der Unterschiede an gefundenen WW-Paaren soll der Zusammenhang zwischen der Anzahl an Arzneistoffen und den erkannten Interaktionen jeder Datenbank einzeln dargestellt werden.

Medis

In Tabelle 21 ist die Anzahl an Arzneistoffen der von der DB erkannten Anzahl an Interaktionen gegenübergestellt. Abbildung 26 zeigt selbiges graphisch mit Trendlinie dargestellt.

n (AST)	n (P.)	Ø erkannte WW	95%-KI
1	4	0	
2	0		
3	2	0	
4	5	0,8	0,4 – 1,2
5	8	1,4	0,6 – 2,1
6	8	1,1	0,3 – 1,9
7	12	1,4	0,8 – 2,0
8	17	2,8	1,8 – 3,9
9	18	3	1,9 – 4,1
10	18	2,6	1,8 – 3,4
11	23	4,4	3,5 – 5,3
12	5	6,4	1,7 – 11,1
13	9	6,1	4,0 – 8,3
14	3	3,3	2,7 – 4,0
15	4	7,3	4,7 – 9,8
16	5	10,2	6,6 – 13,8
17	0		
18	3	11,3	4,9 – 17,8

Tabelle 21: Interaktionen im Vergleich zur Anzahl an Arzneistoffen bei Medis

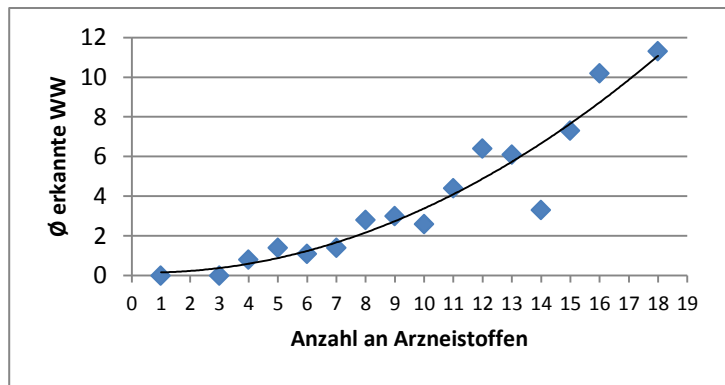


Abbildung 26: Interaktionen im Vergleich zur Anzahl an Arzneistoffen bei Medis (mit Trendlinie)

In der höchsten Gruppe von 18 angewandten Arzneistoffen werden mit durchschnittlich 11,3 auch am meisten Interaktionen gefunden.

In den Gruppen variiert die Anzahl der erkannten Interaktionen zwischen einzelnen Patienten, beispielsweise wird bei einem Patienten mit 11 Arzneistoffen keine einzige Wechselwirkung erkannt, im Gegensatz dazu werden bei einem anderen Patienten mit 11 AST neun Interaktionen aufgezeigt.

Deshalb wird in Abbildung 27 das Verhältnis zwischen Anzahl an Arzneistoffen und erkannten Interaktionen graphisch dargestellt, wobei der Median, die Quartile 1 und 3, sowie Minimum und Maximum erkennbar sind. Die zugehörigen Daten sind im Anhang in Tabelle 50 aufgelistet.

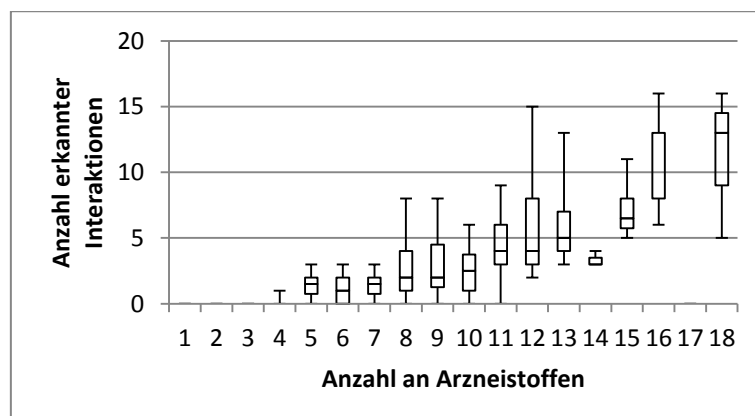


Abbildung 27: Verhältnis der Interaktionen zur Anzahl an Arzneistoffen bei Medis

Mit höherer Anzahl an Arzneistoffen werden auch mehr Interaktionen von der Datenbank erkannt, bis zu einer Anzahl von 11 Arzneistoffen gibt es Patienten, bei denen keine Interaktionen gefunden werden.

Die meisten Interaktionen werden bei Patienten mit 16 und 18 Arzneistoffen erkannt, hier gibt es Hinweise auf bis zu 16 potentielle Interaktionen.

Micromedex

Tabelle 22 zeigt die durchschnittlich erkannten Interaktionen je nach Arzneistoffzahl der DB Micromedex. In Abbildung 28 sind die Werte mit Trendlinie veranschaulicht.

n (AST)	n (P.)	Ø erkannte WW	95%-KI
1	4	0	
2	0		
3	2	0	
4	5	0,6	0,1 – 1,1
5	8	1,8	0,9 – 2,6
6	8	0,9	0,1 – 1,7
7	12	1,3	0,7 – 1,8
8	17	2,8	1,7 – 3,9
9	18	3,2	2,0 – 4,5
10	18	3,4	2,3 – 4,6
11	23	4,7	3,5 – 5,9
12	5	4,6	2,0 – 7,2
13	9	8,7	6,2 – 11,1
14	3	5	0,9 – 9,1
15	4	8	4,7 – 11,3
16	5	9,4	5,6 – 13,2
17	0		
18	3	10	6,1 – 13,9

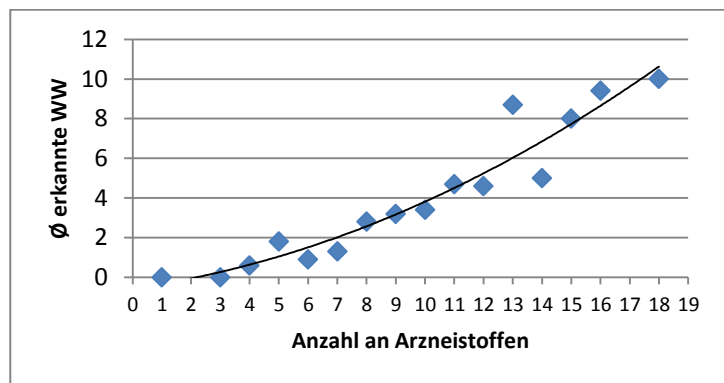


Abbildung 28: Interaktionen im Vergleich zur Anzahl an Arzneistoffen bei Micromedex (mit Trendlinie)

Die durchschnittlich meisten Interaktionen werden mit 10 pro Patient wieder in der Gruppe mit der höchsten Arzneistoff-Anzahl gefunden.

Tabelle 22: Interaktionen im Vergleich zur Anzahl an Arzneistoffen bei Micromedex

In Micromedex liegt das Maximum an erkannten Interaktionen ebenso wie bei Medis bei 16 WW pro Patient. Abbildung 29 zeigt Median, Q1, Q3, Min und Max jeder Arzneistoffanzahl-Gruppe. (Die genauen Werte sind im Anhang in Tabelle 51 ersichtlich.)

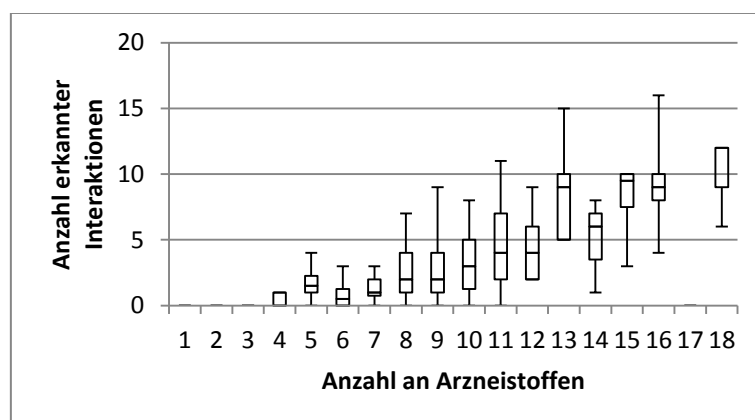


Abbildung 29: Verhältnis der Interaktionen zur Anzahl an Arzneistoffen bei Micromedex

MediQ

n (AST)	n (P.)	Ø erkannte WW	95%-KI
1	4	0	
2	0		
3	2	0	
4	5	1,4	0,4 – 2,4
5	8	1,5	0,7 – 2,3
6	8	3,3	2,2 – 4,3
7	12	3,3	2,1 – 4,4
8	17	8,5	6,7 – 10,2
9	18	7,3	5,3 – 9,3
10	18	7,7	6,1 – 9,2
11	23	10,5	8 – 12,9
12	5	16,2	9,5 – 22,9
13	9	16,7	11,5 – 21,9
14	3	7,3	2,2 – 12,4
15	4	19,5	16,5 – 22,5
16	5	29,8	19,9 – 39,7
17	0		
18	3	34,7	28,2 – 41,1

Tabelle 23: Interaktionen im Vergleich zur Anzahl an Arzneistoffen bei MediQ

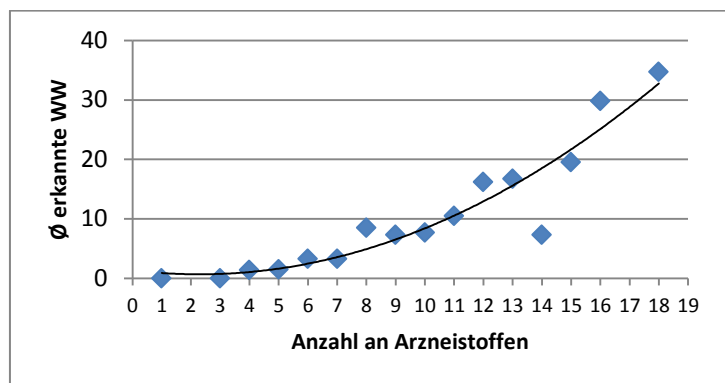


Abbildung 30: Interaktionen im Vergleich zur Anzahl an Arzneistoffen bei MediQ (mit Trendlinie)

MediQ zeigt insgesamt das 2,9-fache an verschiedenen Interaktionen im jeweiligen Vergleich zu den anderen beiden Datenbanken. Die meisten Interaktionen werden zwar auch in der Gruppe mit den meisten Arzneistoffen gefunden, allerdings liegt der Wert mit durchschnittlich 34,7 Interaktions-Paaren pro Patient mehr als drei Mal so hoch wie in den anderen beiden Datenbanken.

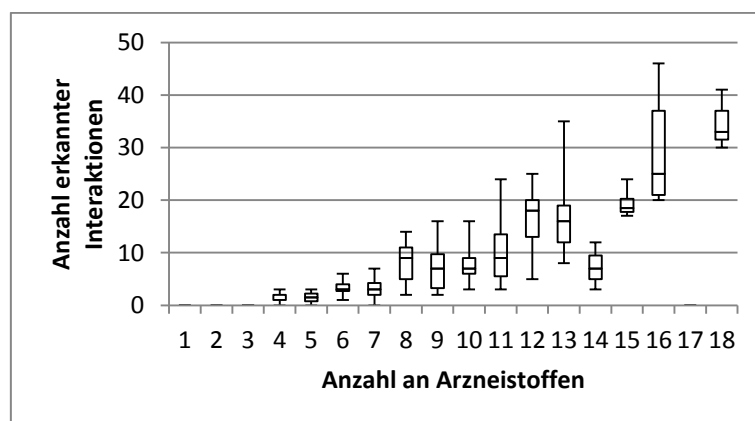


Abbildung 31: Verhältnis der Interaktionen zur Anzahl an Arzneistoffen bei MediQ

Durch die erhöhte Anzahl an aufgezeigten Interaktionen gibt es schon ab der Gruppe mit 8 Arzneistoffen keinen Patienten, bei dem Null WW erkannt werden. Und auch davor in der Gruppe mit sechs Arzneistoffen wird bei keinem Patienten keine WW gefunden.

Bei einem Patienten mit 16 Arzneistoffen wird ein Maximum von 46 Interaktionen zwischen den Arzneistoffen festgestellt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Anzahl erkannter Interaktionen nach allen drei Quellen mit der Anzahl an Arzneistoffen zunimmt, wobei je nach Quelle ab acht oder zwölf Wirkstoffen jeder Patient der Studienpopulation eine Interaktion aufweist.

Anteil an den theoretisch möglichen Interaktionen

Die absolute Anzahl an erkannten Interaktionen nimmt zwar zu, der prozentuelle Anteil an den theoretisch möglichen Interaktionen zeigt jedoch keinen Trend in Richtung Zu- oder Abnahme bei höherer Anzahl an verwendeten Arzneistoffen.

Abbildung 32 zeigt den durchschnittlichen Prozentsatz der erkannten Interaktionen an den theoretisch möglichen Wechselwirkungen bei der jeweiligen Anzahl an Arzneistoffen. (Die genauen Werte sind im Anhang in Tabelle 53 zu sehen.)

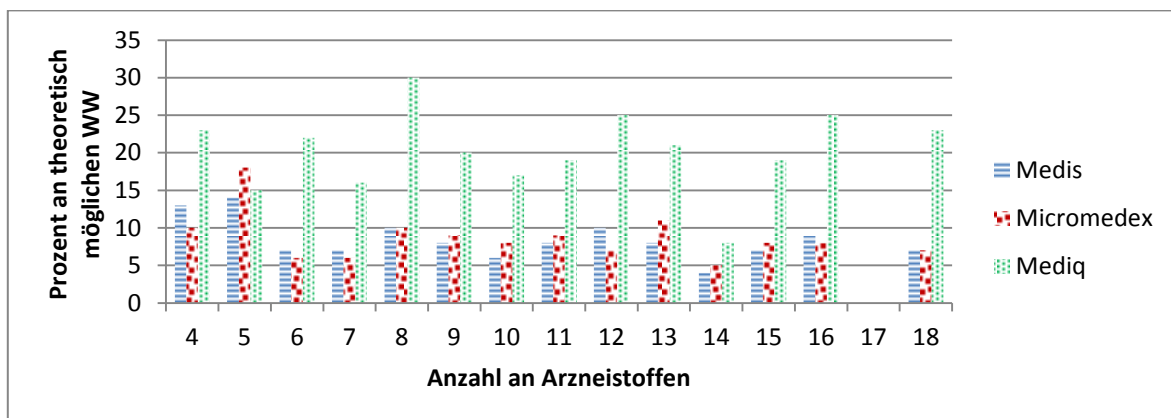


Abbildung 32: Prozent der erkannten an den theoretisch möglichen Interaktionen

Der Prozentsatz der erkannten Wechselwirkungen an den theoretisch möglichen Interaktions-Paaren liegt bei Medis bei bis zu 14%, bei Micromedex bei max. 18% und bei MediQ bei max. 30%.

Im Durchschnitt liegt der Anteil bei Medis bei 8% ($\pm 3\%$), ähnlich wie bei Micromedex mit 9% ($\pm 3\%$). MediQ zeigt einen höheren durchschnittlichen Anteil mit 20% ($\pm 5\%$).

4.4.2. Konkordanz der Datenbanken bei der Beurteilung des Schweregrads

Im Folgenden soll zuerst auf jede der drei verwendeten Datenbank einzeln eingegangen werden, wobei von jeder Kategorie die Paare gezeigt werden, welche mehr als 5% der Studienpopulation betreffen, mindestens jedoch die zehn häufigsten Interaktions-Paare.

Anschließend sollen die Datenbanken miteinander verglichen werden.

Medis

Die DB Medis erkennt in der Studienpopulation insgesamt 503 mögliche Interaktionen, die sich auf 198 verschiedene Interaktions-Paare aufteilen. Tabelle 24 zeigt die Aufteilung in die verschiedenen Kategorien.

Kategorie	Beschreibung	n (DDI)	n (V.)
1	schwerwiegende Folgen wahrscheinlich - kontraindiziert	0	0
2	vorsichtshalber kontraindiziert	5	6
3	Überwachung bzw. Anpassung notwendig	89	178
4	in bestimmten Fällen Überwachung bzw. Anpassung nötig	23	99
5	vorsichtshalber überwachen	72	190
6	in der Regel keine Maßnahmen erforderlich	9	30
	Summe	198	503

Tabelle 24: Aufteilung der Interaktions-Paare nach Medis

Fünf Arzneistoffe können bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden, da sie in Medis nicht gelistet sind: Isradipin, Natriumchlorid, Dihydralazin, Natriumbicarbonat und Phenobarbital, wobei letztere drei in den anderen beiden Datenbanken an Interaktionen beteiligt sind.

Kategorie 1

Keine Interaktionen fallen in diese Kategorie.

Kategorie 2

Fünf verschiedene Interaktions-Paare fallen in die Kategorie 2 („vorsichtshalber kontraindiziert“), wobei vier davon im Zusammenhang mit Amiodaron stehen. Eine Übersicht ist in Tabelle 25 zu finden.

AST 1	AST 2	n (P.)
Amiodaron	Mirtazapin	2
Amiodaron	Ciprofloxacin	1
Amiodaron	Diphenhydramin	1
Amiodaron	Quetiapin	1
Quetiapin	Ritonavir	1

Tabelle 25: Interaktions-Paare der Kategorie 2 (Medis)

Die vier Interaktionen mit Amiodaron finden auf pharmakodynamischen Weg statt, es wird auf ein erhöhtes Risiko von ventrikulären Tachykardien, vor allem Torsade de Pointes Tachykardien, hingewiesen. Ein Grund hierfür ist eine Erhöhung der QTc-Zeit. Der Interaktion von Quetiapin und Ritonavir liegt eine pharmakokinetische Wechselwirkung zu Grunde, Ritonavir hemmt den Abbau über CYP3A4, wodurch eine erhöhte Wirkung von Quetiapin möglich ist. (Allerdings muss angemerkt werden, dass der Patient mit 50 mg/d eine sehr niedrige Dosis einnimmt, laut Fachinformation kann normalerweise auf bis zu 800 mg/d (indikationsabhängig) erhöht werden.)

Kategorie 3

AST 1	AST 2	n (P.)	AST 1	AST 2	n (P.)
ASS	Enoxaparin	15	Bisoprolol	Fenoterol	5
Ca	Levothyroxin	12	Bisoprolol	Insulin	4
ASS	Prednisolon	10	Candesartan	Tacrolimus	4
ASS	Clopidogrel	9	Carvedilol	Clonidin	4
Carvedilol	Insulin	6	Digitoxin	Furosemid	4

Tabelle 26: Interaktions-Paare der Kategorie 3 (Medis)

ASS und Enoxaparin können zusammen zu einer erhöhten Blutungsneigung führen. Calcium kann mit Levothyroxin Komplexe bilden und führt so zu einer verminderten Plasmakonzentration. ASS kann sowohl mit Prednisolon als auch mit Clopidogrel zu einem erhöhten Risiko gastrointestinaler Blutungen führen. Die Gabe von Insulin mit einem Betablocker wie Carvedilol oder Bisoprolol kann zu verstärkten und verlängerten Hypoglykämien führen. Betablocker (Bisoprolol) können zu einer verminderten Wirkung von Beta-Sympathomimetika (Fenoterol) führen. Candesartan kann in Kombination mit Tacrolimus zu einer Hyperkaliämie führen. Im Gegensatz dazu kann die Kombination von Furosemid und Digitoxin (durch einen verminderten Kalium-Plasmaspiegel) zu einer erhöhten Wirkung von Digitoxin führen.

Die Kombination von Carvedilol und Clonidin hat einen additiven blutdrucksenkenden Effekt, der Betablocker kann den Entzugshochdruck, welcher beim Absetzen des Alpha-Agonisten auftritt, verstärken.³

³ Der Entzugshochdruck nach dem Absetzen von Alpha-2-Rezeptoragonisten wird auf eine ungehinderte alpha-adrenerge Stimulation durch vermehrt zirkulierende Katecholamine zurückgeführt. Dabei wird angenommen, dass Katecholamine während der Alpha-2-Stimulation in den Neuronen kumulieren und beim plötzlichen Therapieabbruch freigesetzt werden. Vor allem nicht-selektive Beta-Blocker hemmen die beta-2-vermittelte Vasodilatation, so dass eine verstärkte Vasokonstriktion resultiert. (Medis)

Kategorie 4

Medis unterscheidet nicht zwischen ASS in (höherer) analgetischer Dosierung und ASS in (niedrigeren) Dosen zur Hemmung der Thrombozytenaggregation. Dadurch werden einige Interaktionen angezeigt, obwohl bei der niedrigen eingenommenen Dosis keine Wechselwirkungen zu erwarten wären. Diese Kombinationen mit ASS fallen alle in Kategorie 4 und sind in Tabelle 27 aufgelistet.

AST 1	AST 2	n (P.)	AST 1	AST 2	n (P.)
ASS	Bisoprolol	18	ASS	Lisinopril	2
ASS	Carvedilol	18	ASS	Spironolakton	2
ASS	Furosemid	17	ASS	Enalapril	1
ASS	Candesartan	10	ASS	Eplerenon	1
ASS	Insulin	9	ASS	Fosinopril	1
ASS	Ramipril	7	ASS	Labetalol	1
ASS	Gliclazid	2	ASS	Xipamid	1

Tabelle 27: Interaktionen mit ASS der Kategorie 4 (Medis) (klinisch nicht relevant)

Die restlichen neun angezeigten Interaktionen sind in Tabelle 28 dargestellt.

AST 1	AST 2	n (P.)	AST 1	AST 2	n (P.)
Aciclovir	Mycophenolat	1	Carvedilol	Mefenaminsäure	1
Ascorbinsäure	Sucralfat	1	Ciclosporin	Metamizol	1
Candesartan	Lornoxicam	1	Furosemid	Pantoprazol	1
Candesartan	Mefenaminsäure	1	Paracetamol	Phenprocoumon	1
Carvedilol	Lornoxicam	1			

Tabelle 28: Interaktions-Paare der Kategorie 4 (Medis)

Das gemeinsame Verabreichen von Aciclovir und Mycophenolat kann zu einer erhöhten Plasmakonzentration des Virustatikums führen, möglicherweise spielt Konkurrenz bei der tubulären Sekretion eine Rolle. Ascorbinsäure kann eine verstärkte Absorption von Aluminium aus Sucralfat verursachen. Die beiden nichtsteroidalen Entzündungshemmer Lornoxicam und Mefenaminsäure können jeweils in Kombination mit Candesartan oder Carvedilol zu einer verminderten blutdrucksenkenden Wirkung führen. Bei der Gabe von Metamizol kann es über einen noch nicht bekannten Mechanismus zu einer verminderten Ciclosporinkonzentration im Blut kommen.

Furosemid kann in Kombination mit Pantoprazol bei längerer Gabe eine Hypomagnesiämie verursachen. Die Kombination von Paracetamol und Phenprocoumon kann zu einer erhöhten Blutungsgefahr führen.

Kategorie 5

AST 1	AST 2	n (P.)	AST 1	AST 2	n (P.)
Carvedilol	Nitrendipin	25	Ciclosporin	Prednisolon	6
Candesartan	Furosemid	17	Clopidogrel	Enoxaparin	6
Amlodipin	Carvedilol	11	Fenoterol	Furosemid	6
Furosemid	Prednisolon	9	Nebivolol	Nitrendipin	5
Bisoprolol	Nitrendipin	7	Prednisolon	Tacrolimus	5

Tabelle 29: Interaktions-Paare der Kategorie 5 (Medis)

Betablocker und einige Dihydropyridin-Derivate können in Kombination zu Bradykardie, Hypotonie und Herzinsuffizienz führen, da einige Dihydropyridin-Derivate den Abbau von Betablockern über CYP2D6 hemmen. Medis zeigt diese Interaktion bei Carvedilol und Nitrendipin, sowie bei den oben angeführten Kombinationen von Amlodipin und Carvedilol, Bisoprolol und Nitrendipin und für Nebivolol und Nitrendipin an. In den Fachinformationen von Amlodipin und Nitrendipin ist dazu nichts zu finden.

Bei Candesartan und Furosemid kann es im Rahmen eines „first dose Effektes“ zu einem starken Blutdruckabfall bei erstmaliger Gabe kommen. Die Gabe von Furosemid und Prednisolon kann zu einem verstärkten Kaliumverlust und in Folge zu einer Hypokaliämie führen, selbiges gilt für die Kombination von Fenoterol und Furosemid. Bei Ciclosporin und Prednisolon kommt es zu einer Interaktion auf pharmakokinetischem Weg beim Metabolismus über CYP3A4, es kann sowohl zu einer verstärkten als auch zu einer verminderten Konzentration von Ciclosporin kommen. Das gleiche Bild zeigt die Kombination von Prednisolon und Tacrolimus.

Clopidogrel wirkt additiv antikoagulatativ zu Enoxaparin, wodurch es zu einer erhöhten Blutungsneigung kommen kann.

Kategorie 6

AST 1	AST 2	n (P.)	AST 1	AST 2	n (P.)
Carvedilol	Doxazosin	12	Carvedilol	Tamsulosin	2
Doxazosin	Nebivolol	5	Atenolol	Doxazosin	1
Bisoprolol	Doxazosin	4	Nebivolol	Tamsulosin	1
Bisoprolol	Tamsulosin	2	Ca-Acetat	Ranitidin	1
CaCO ₃	Ranitidin	2	+ MgCO ₃		

Tabelle 30: Interaktions-Paare der Kategorie 6 (Medis)

In der Kategorie mit der schwächsten Interaktionsstärke werden neun mögliche Wechselwirkungen gefunden, wie in Tabelle 30 ersichtlich ist.

Die vier Kombinationen von Carvedilol, Nebivolol, Bisoprolol und Atenolol jeweils mit Doxazosin können im Rahmen eines „first-dose-Effektes“ zu einer verstärkten Senkung des Blutdrucks führen, somit sollte die erstmalige Gabe mit Vorsicht erfolgen. Ebendies gilt auch

für den weiteren Alphablocker Tamsulosin, der in der Studienpopulation in Kombination mit Bisoprolol, Carvedilol und Nebivolol vorkommt.

Bei Ranitidin ist eine verminderte Wirkung nicht auszuschließen, wenn es in Kombination mit Calciumcarbonat oder Calciumacetat + Magnesiumcarbonat verabreicht wird.

Die DB Medis findet bei 20 Patienten (13,9%) keine Wechselwirkungen. Nur 3 davon nehmen nur einen Arzneistoff ein, womit es zu keiner Interaktion kommen kann, die restlichen nehmen mindestens drei Arzneistoffe ein, im Durchschnitt sogar 5,6 ($\pm 3,1$).

Micromedex

Micromedex erkennt mit 199 Interaktions-Paaren etwa gleich viele Paare wie die DB Medis, trotzdem gibt es Unterschiede, ganze 89 Paare (44,7%) werden in Micromedex gefunden, welche nicht in Medis aufscheinen. Insgesamt werden in der Studienpopulation 539 Wechselwirkungen bei den Verschreibungen gefunden. Die Einteilung der Schweregrade erfolgt in dieser Datenbank in 4 Kategorien, Tabelle 31 zeigt die Anzahl der Interaktionen in den jeweiligen Kategorien.

Kategorie	Beschreibung	n (DDI)	n (V.)
K	Kontraindiziert	3	5
S	Schwere Interaktion	74	140
M	Moderate Interaktion	111	378
L	Leichte Interaktion	11	16
	Summe	199	539

Tabelle 31: Aufteilung der Interaktions-Paare nach Micromedex

In Micromedex fehlen einige Arzneistoffe, diese können dadurch nicht auf Interaktionen geprüft werden.

Tabelle 32 zeigt diese Stoffe; jene, welche mit * gekennzeichnet sind, sind in den anderen beiden Datenbanken an Wechselwirkungen beteiligt.

Benserazid*	Gliclazid*	Moxonidin*	Sulfametrol
Brotizolam*	Ivabradin*	Na-Perchlorat	Teicoplanin
Butyl-Scopolamin	Lercandipin*	Nicorandil*	Torasemid
Enterococcus faecium	Levomepromazin*	Nitrendipin*	Urapidil*
Fenoterol*	Lornoxicam*	Phenprocoumon*	Xipamid*
Flucloxacillin	Metamizol*	Prothipendyl*	
Flunitrazepam	Molsidomin*	Rilmenidin*	

Tabelle 32: Arzneistoffe, welche nicht in Micromedex verschlagwortet waren

Weiters muss angemerkt werden, dass Micromedex in Bezug auf ASS nicht zwischen einer (hohen) analgetischen und einer (niedrigen) thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung unterscheidet.

Kategorie „Kontraindiziert“

Alle drei gefundenen Interaktionen sind in Tabelle 33 ersichtlich.

AST 1	AST 2	n (P.)
Maraviroc	Ritonavir	2
Metoclopramid	Mirtazapin	2
Quetiapin	Ritonavir	1

Tabelle 33: Interaktions-Paare der Kategorie „K“ (Micromedex)

Die Kombination von Maraviroc und Ritonavir kann zu einer verstärkten Wirkung von ersterem Wirkstoff führen. Die Kombination wird allerdings in den Fachinformationen von beiden Wirkstoffen erwähnt und die Dosierungsempfehlung wird auf die Kombination zugeschnitten, damit sollte man die Beurteilung als „kontraindiziert“ relativiert betrachten.

Bei Metoclopramid kommt es bei gemeinsamer Gabe von Mirtazapin zu einem erhöhten Risiko von extrapyramidalen Symptomen.

Ritonavir hemmt das Enzym CYP3A4, wodurch es zu einer verstärkten Wirkung von Quetiapin kommen kann.

Kategorie „Schwere Interaktion“

AST 1	AST 2	n (P.)	AST 1	AST 2	n (P.)
ASS	Enoxaparin	15	ASS	Tacrolimus	5
ASS	Clopidogrel	9	Digitoxin	Furosemid	4
Mycophenolat	Pantoprazol	8	Enoxaparin	Escitalopram	4
Clopidogrel	Enoxaparin	6	Amiodaron	Bisoprolol	3
ASS	Ciclosporin	5	Amiodaron	Tacrolimus	3

Tabelle 34: Interaktions-Paare der Kategorie „S“ (Micromedex)

Die Wirkung auf das Blutungsrisiko der Kombinationen von ASS mit Enoxaparin oder Clopidogrel sind bei Medis bereits in Kategorie 3 erklärt worden, selbiges gilt für Digitoxin und Furosemid. Ebenso ist die Interaktion von Clopidogrel und Enoxaparin schon in Kategorie 5 von Medis beschrieben.

Pantoprazol kann die Plasmakonzentration von Mycophenolat verringern, da es auf Grund des erhöhten pH-Wertes zu einer verminderten Absorption kommt.

Die gleichzeitige Verabreichung von ASS kann zu einer erhöhten Nephrotoxizität von Ciclosporin führen, auch die Kombination von Tacrolimus mit ASS kann sich schädlich auf die Niere auswirken und zu akutem Nierenversagen führen.

Escitalopram kann die Wirkung von Enoxaparin auf pharmakodynamischem Weg verstärken, wodurch es zu einem erhöhten Blutungsrisiko kommen kann.

Bei Amiodaron kann es in Kombination mit Bisoprolol zu einer additiven kardiodepressiven Wirkung kommen, auf die geachtet werden muss. In Kombination mit Tacrolimus kann

Amiodaron einen erhöhten Blutspiegel des Immunsuppressivums verursachen, da es als Inhibitor von CYP3A4 wirkt.

Kategorie „Moderate Interaktion“

In diese Kategorie fallen 111 verschiedene Interaktions-Paare. Um alle Wechselwirkungs-Paare, von denen mehr als 5% der Patienten betroffen sind, zu zeigen, ist die Liste auf die Top 15 erweitert worden (Tabelle 35).

AST 1	AST 2	n (P.)	AST 1	AST 2	n (P.)
ASS	Ca	25	Amlodipin	ASS	11
ASS	Carvedilol	18	Ca	Na-Polystyrensulfonat	11
ASS	Bisoprolol	17	ASS	Candesartan	10
ASS	Furosemid	17	ASS	Prednisolon	10
Levothyroxin	Sevelamer	13	Aluminiumhydroxid	ASS	10
Ca	Levothyroxin	12	ASS	Insulin	9
Carvedilol	Doxazosin	12	Carvedilol	Cinacalcet	8
Amlodipin	Carvedilol	11			

Tabelle 35: Interaktions-Paare der Kategorie „M“ (Micromedex)

Calcium und Aluminiumhydroxid können die Effektivität von ASS auf pharmakokinetischem Weg reduzieren. ASS kann in Kombination mit Betablockern deren antihypertensive Eigenschaften reduzieren.

Sowohl Calcium als auch Sevelamer können Levothyroxin komplexieren, wodurch es zu einer verminderten Absorption kommt, die Schilddrüsenparameter sollten deshalb kontrolliert werden.

Amlodipin und ASS erhöhen gemeinsam verabreicht durch additive Effekte das Risiko von gastrointestinalen Blutungen. Die Kombination von Calcium mit Na-Polystyrensulfonat erhöht das Risiko einer metabolischen Alkalose, da mehr Bicarbonat zur Reabsorption verfügbar ist. (Kationen, welche normalerweise an Bicarbonat binden, werden durch das Kunstharz gebunden.) Cinacalcet kann als CYP2D6-Inhibitor die Plasmakonzentration von Carvedilol erhöhen.

Kategorie „Geringfügige Interaktion“

AST 1	AST 2	n (P.)	AST 1	AST 2	n (P.)
Aluminiumhydroxid	Colecalciferol	5	Ascorbinsäure	Cyanocobalamin	1
ASS	Ranitidin	2	Ca	Sucralfat	1
Ca	Eisen	1	Eisen	Mg	1
Allopurinol	Ampicillin	1	Furosemid	Theophyllin	1
Aluminiumhydroxid	Isoniazid	1	Mg	Sucralfat	1
Amiodaron	Budesonid	1			

Tabelle 36: Interaktions-Paare der Kategorie „L“ (Micromedex)

Nur elf WW-Paare werden hier gefunden, deshalb sind alle in Tabelle 36 gezeigt.

Aluminiumhydroxid kann in Kombination mit Colecalciferol zu einer erhöhten Toxizität von Aluminium führen, da Colecalciferol dessen Absorption erhöht. Als Antazidum kann Aluminiumhydroxid bei gleichzeitiger Verabreichung eine verminderte Absorption von Isoniazid verursachen, ein zeitlicher Abstand der Einnahme von mindestens zwei Stunden wird empfohlen.

Ranitidin führt zu einer verminderten Effektivität von ASS, da durch die Änderung des Magen-pH-Wertes dessen Absorption vermindert wird.

Bei Allopurinol und Ampicillin kommt es zu einer erhöhten Inzidenz von Hautausschlägen, es wird ein additiver Effekt vermutet.

Die Kombination von Amiodaron und Budesonid erhöht das Risiko, ein Cushing-Syndrom zu entwickeln, da Amiodaron den Abbau über CYP3A4 hemmt. Allerdings sollte hierbei der Applikationsweg berücksichtigt werden, da bei einer inhalativen Gabe die systemische Wirkung von Budesonid wesentlich geringer ausgeprägt ist als bei einer peroralen Gabe. Ascorbinsäure vermindert die Bioverfügbarkeit von Cyanocobalamin, auch hier wird ein zeitlicher Abstand von mindestens 2 Stunden zwischen den Einnahmen empfohlen.

Die gleichzeitige perorale Verabreichung von Calcium oder Magnesium zu Eisen oder Sucralfat führt zu einer verminderten Effektivität der letzteren beiden Substanzen.

Furosemid kann den Plasmaspiegel von Theophyllin erhöhen, der Wirkmechanismus ist nicht bekannt, ein genaues Monitoring wird empfohlen.

Bei 22 Patienten erkennt die DB keine Interaktionen zwischen den verabreichten Arzneistoffen, 19 davon nehmen mindestens drei Wirkstoffe ein. Im Durchschnitt nehmen die Patienten ohne erkannte Wechselwirkungen sogar 5,7 ($\pm 3,1$) Arzneistoffe ein.

MediQ

Die Schweizer Datenbank MediQ findet in der Studienpopulation 1322 Wechselwirkungen bei den Verschreibungen, diese teilen sich auf 570 verschiedene Interaktions-Paare auf.

Beachtet werden muss, dass ein großer Teil davon in die Kategorie der Stärke 1 fällt, welche „nur in Ausnahmefällen relevant“ ist. Die genaue Aufteilung ist in Tabelle 37 ersichtlich.

Kategorie	Beschreibung	n (DDI)	n (V.)
3	starke Interaktion	9	15
2	klinisch relevant	112	248
1	in Ausnahmefällen relevant	449	1059
	Summe	570	1322

Tabelle 37: Aufteilung der Interaktions-Paare nach MediQ

Auch in MediQ werden fünf Arzneistoffe nicht gefunden: Alfalcidol, Na-Perchlorat, Sulfametrol, Lanthan und Na-Polystyrensulfonat, wobei letztere beide in den anderen beiden Datenbanken bei Interaktionen eine Rolle spielen.

Stärke 3

In Tabelle 38 sind die Arzneistoffe aufgelistet, bei welchen eine „starke Interaktion“ zu erwarten ist.

AST 1	AST 2	n (P.)	AST 1	AST 2	n (P.)
Amiodaron	Tacrolimus	3	Amiodaron	Quetiapin	1
Carvedilol	Fenoterol	3	Atorvastatin	Ciclosporin	1
Carvedilol	Salmeterol	2	Carvedilol	Formoterol	1
Carvedilol	Tiotropium	2	Quetiapin	Ritonavir	1
Amiodaron	Ciprofloxacin	1			

Tabelle 38: Interaktions-Paare der Kategorie 3 (MediQ)

Die Kombination von Carvedilol und Tiotropium zeigt keine klinisch relevanten Interaktionen, trotzdem gibt MediQ einen Hinweis, dass Betablocker bei Patienten mit bronchospastischen Erkrankungen nur mit Vorsicht angewandt werden dürfen.⁴

Ciclosporin hemmt den Abbau von Atorvastatin über CYP3A4, wodurch es zu einer erhöhten Inzidenz von Myopathien und Nierenversagen kommt. Die Kombination von Carvedilol als Betablocker und Formoterol oder Salmeterol als Beta-Agonist führt zu einer verminderten Wirkung des Betasympathomimetikums.

Stärke 2

MediQ findet in der „klinisch relevanten“ Kategorie 112 verschiedene Interaktions-Paare, ein großer Teil davon (81) wird jeweils nur bei einem Patienten verabreicht. Die Top Ten sind in Tabelle 39 gezeigt.

AST 1	AST 2	n (P.)	AST 1	AST 2	n (P.)
Candesartan	Doxazosin	17	ASS	Clopidogrel	9
ASS	Enoxaparin	15	Mycophenolat	Pantoprazol	8
ASS	Nitrendipin	12	Enoxaparin	Prednisolon	7
ASS	Candesartan	10	ASS	Ramipril	6
ASS	Prednisolon	10	Clopidogrel	Enoxaparin	6

Tabelle 39: Interaktions-Paare der Kategorie 2 (MediQ)

⁴ „Patienten mit bronchospastischen Erkrankungen sollten keine Beta-Blocker erhalten, da es infolge des erhöhten Atemwegwiderstandes zu Atemnot kommen kann. Laut Herstellerangaben (CH) kann Carvedilol trotzdem bei Patienten mit Vorsicht angewendet werden, die nicht auf die Therapie mit anderen Antihypertensiva ansprechen. Wenn Carvedilol verabreicht wird, ist die kleinste effektive Dosis mit Vorsicht einzusetzen, so dass die Hemmung von endogenen oder exogenen Beta-Agonisten verringert ist. Für eine klinisch relevante pharmakokinetische Interaktion gibt es in dieser Kombination keine Hinweise.“ (MediQ)

Candesartan und Doxazosin wirken additiv, es kann zu einer verstärkten Senkung des Blutdrucks kommen, in der Datenbank ist jedoch explizit erwähnt, dass dieser Effekt gewünscht sein kann.

ASS kann bei Nitrendipin zu einer verminderten Blutdrucksenkung führen, allerdings erst bei hohen ASS-Dosen, was hier nicht der Fall ist.

Enoxaparin kann in Kombination mit Prednisolon oder Clopidogrel zu einem erhöhten Risiko von gastrointestinalen Blutungen führen, eine engmaschige Kontrolle der Blutgerinnung sowie Überwachung auf Blutungskomplikationen sollte erfolgen.

Die anderen Interaktions-Paare wurden zuvor schon erklärt.

Stärke 1

Interaktionen, welche „in Ausnahmefällen relevant sind“, machen mit 449 Paaren den größten Teil der gefundenen Interaktionen aus. Mit 272 Paaren wird mehr als die Hälfte jeweils nur bei einem Patienten gefunden.

Da in dieser Kategorie sehr viele Interaktions-Paare gefunden werden, wird auch hier die Liste der Top 10 auf jene Interaktions-Paare erweitert, welche bei mindestens 5% der Patienten gefunden werden.

AST 1	AST 2	n (P.)	AST 1	AST 2	n (P.)
ASS	Pantoprazol	36	Bisoprolol	Furosemid	13
Candesartan	Nitrendipin	21	Carvedilol	Furosemid	13
ASS	Furosemid	19	Carvedilol	Doxazosin	12
ASS	Bisoprolol	18	Amlodipin	ASS	11
ASS	Carvedilol	18	Amlodipin	Carvedilol	11
Furosemid	Nitrendipin	18	Furosemid	Levothyroxin	10
Candesartan	Furosemid	17	ASS	Insulin	9
Levothyroxin	Pantoprazol	17	ASS	Levothyroxin	9
Candesartan	Carvedilol	16	Furosemid	Prednisolon	9
Fenoterol	Ipratropium	16	Levothyroxin	Prednisolon	8
Amlodipin	Furosemid	14			

Tabelle 40: Interaktions-Paare der Kategorie 1 (MediQ)

ASS kann zu einem verminderten Spiegel von Pantoprazol führen, allerdings sollte es zu keiner klinisch relevanten Wechselwirkungen bei der niedrig dosierten Gabe von ASS zur Hemmung der Thrombozytenaggregation kommen.

Candesartan führt in Kombination mit Nitrendipin zu einer (meist erwünschten) verstärkten Blutdrucksenkung. Selbiges geschieht bei einer Kombination von Candesartan mit Carvedilol.

ASS und Furosemid können Levothyroxin aus der Plasmaproteinbindung verdrängen, wodurch es zu einer verstärkten Wirkung kommen kann. Weiters haben Schilddrüsenhormone Einfluss auf den Metabolismus von Gerinnungsfaktoren, daher ist eine

Kontrolle und etwaige Anpassung der ASS-Dosis nötig. Die restlichen Kombinationen mit ASS wurden weiter oben bereits erklärt.

Furosemid kann in Kombination mit Nitrendipin, Candesartan, Amlodipin, Bisoprolol und Carvedilol zu einer verstärkten Senkung des Blutdrucks führen, was allerdings meist erwünscht ist.

MediQ gibt an, dass eine Verminderung der Absorption von Levothyroxin bei gleichzeitiger Gabe von Protonenpumpenhemmern (Pantoprazol) nicht ausgeschlossen werden kann, die Literaturangaben sind nicht einheitlich und eine Kontrolle der Schilddrüsenparameter wird empfohlen.

Die additive Wirkung von Fenoterol und Ipratropium ist erwünscht, allerdings besteht bei prädisponierten Patienten das Risiko eines Glaukom-Anfalls.

Der Metabolismus von Prednisolon ist bei einer Hypothyreose vermindert, deshalb kann bei Behandlungsbeginn einer Schilddrüsenfunktionsstörung mit Levothyroxin eine Anpassung der Dosis von Prednisolon nötig sein.

MediQ findet beinahe drei Mal so viele Interaktionspaare wie die anderen beiden Datenbanken. Trotzdem bleiben auch hier zehn Patienten, bei welchen keine Interaktionen gefunden werden, bei ihnen beträgt die durchschnittliche Anzahl der verordneten Arzneistoffe 3,3 ($\pm 2,4$).

Vergleich der drei Datenbanken

Die drei Datenbanken finden unterschiedlich viele Wechselwirkungen in der Studienpopulation, zeigen unterschiedliche Interaktions-Paare auf und bewerten die einzelnen Paare mit unterschiedlicher Stärke bezüglich Handlungsempfehlungen oder klinischer Konsequenz.

Die drei folgenden Abbildungen zeigen die unterschiedliche Aufteilung der Interaktions-Paare in die einzelnen Kategorien. Zur besseren Vergleichbarkeit findet die Einteilung in drei Kategorien nach dem „Ampelprinzip“ statt: rot für schwere, gelb für mittelschwere und grün für leichte Interaktionen.

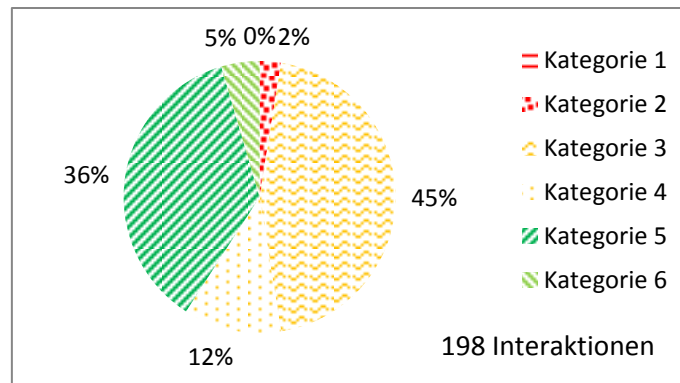


Abbildung 33: Aufteilung der Interaktions-Paare in Medis

Bei Medis machen die schweren Interaktionen mit 2% nur einen sehr kleinen Teil aus, die meisten Interaktions-Paare fallen in die Kategorien der mittelschweren (57%) und leichten Interaktionen (41%).

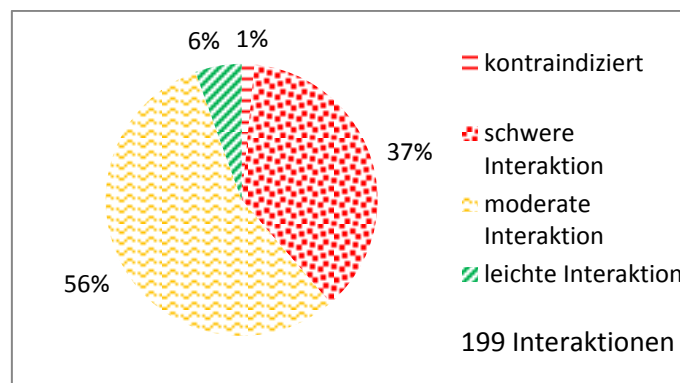


Abbildung 34: Aufteilung der Interaktions-Paare in Micromedex

Im Gegensatz dazu bewertet Micromedex mit 38% einen wesentlich größeren Teil als schwere Interaktion. Mit 56% wird ein ähnlicher Prozentsatz wie in Medis als mittelschwer bewertet, jedoch nur ein sehr kleiner Teil (6%) als leichte Interaktion beurteilt.

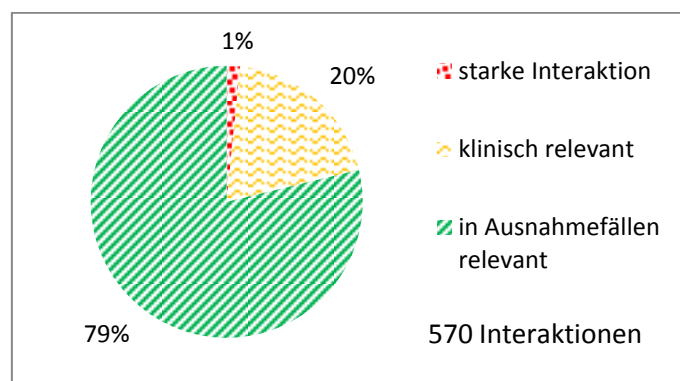


Abbildung 35: Aufteilung der Interaktions-Paare in MediQ

Bei MediQ wiederum fällt mit 79% ein sehr großer Teil in den Bereich der leichten Interaktionen. Nur bei einem minimalen Prozentsatz der Wechselwirkungs-Paare wird die Interaktion als stark bewertet (1%), während 20% in die mittlere Kategorie fallen.

Hervorzuheben ist nochmals, dass in MediQ mit 570 Interaktions-Paaren wesentlich mehr gefunden wird als in den anderen beiden Datenbanken.

Die zu Grunde liegende Annahme, dass die Datenbanken zum großen Teil übereinstimmen und die meisten Wechselwirkungs-Paare in allen drei Datenbanken gefunden werden, kann nicht gezeigt werden.

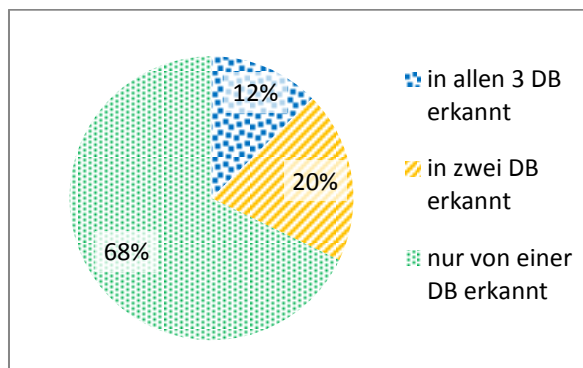


Abbildung 36: Konkordanz der drei DB

Interaktions-Paare	
84 (12,6%)	WW werden in allen drei DB erkannt
131 (19,6%)	WW werden in zwei DB erkannt
26 (3,9%)	davon in Medis und Micromedex
58 (8,7%)	davon in Medis und MediQ
47 (7,0%)	davon in Micromedex und MediQ
453 (67,8%)	WW werden nur in einer der drei DB erkannt
30 (4,5%)	davon nur in Medis
42 (6,3%)	davon nur in Micromedex
381 (57,0%)	davon nur in MediQ

Tabelle 41: Konkordanz der drei DB

Abbildung 36 zeigt, dass nur 12% der Interaktions-Paare in allen drei Datenbanken gefunden werden. 68% der Paare werden nur in einer DB gefunden, wobei MediQ mit 381 Interaktions-Paaren den größten Anteil daran hat. Im Anhang sind in Tabelle 54 jene Interaktionspaare aufgelistet, welche in allen drei Datenbanken gefunden werden.

Interessanterweise sind an allen 668 gefundenen Interaktionspaaren nur 157 verschiedene Arzneistoffe beteiligt. Anders betrachtet sind das jedoch 83,5% der verschriebenen Arzneistoffe, die eine Interaktion mit einem anderen AST zeigen. Die Auswertung mittels Medis findet die Interaktionen bei 102 verschiedenen Wirkstoffen, Micromedex bei 104 und MediQ bei 139 verschiedenen Arzneistoffen.

Vergleicht man bei den Datenbanken jene Arzneistoffe, welche am häufigsten an Interaktions-Paaren beteiligt sind, so fällt auf, dass folgende fünf in jeder DB unter den Top 10 sind: ASS, Bisoprolol, Carvedilol, Furosemid und Levothyroxin. Diese zeigen also ein großes Potential, mit verschiedenen anderen der hier eingesetzten Wirkstoffe Wechselwirkungen zu zeigen.

Problematik der unterschiedlichen Beurteilung des Schweregrads

Interaktionspaare, welche in mindestens zwei Datenbanken gefunden werden, werden sehr unterschiedlich beurteilt. Beispielsweise wird die Kombination Amiodaron und Mirtazapin in

Medis in Kategorie 2 (vorsichtshalber kontraindiziert) gelistet, während es in MediQ in Kategorie 1 (in Ausnahmefällen relevant) fällt. Einen ebenso großen Unterschied macht die Kombination von Metoclopramid und Mirtazapin aus, das Paar wird in Micromedex als „kontraindiziert“ bewertet, während es in MediQ in der leichtesten Kategorie „in Ausnahmefällen relevant“ vorkommt.

Neun Paare werden in Medis in die Kategorie „vorsichtshalber überwachen“ eingestuft, während Micromedex sie als „schwer“ bewertet, darunter fällt zum Beispiel die Kombination von Clopidogrel und Enoxaparin, die eine verstärkte Blutungsneigung bewirken kann. An diesem Beispiel erkennt man sehr gut, dass Datenbanken zwar eine gute Übersicht über mögliche Interaktionen bieten, jedoch nur eine Unterstützung des Arztes oder Apothekers sein können. Die Beurteilung der Relevanz kann nicht automatisch erfolgen, sondern muss individuell bei jedem Patienten erfolgen.

Tabelle 42 zeigt die Einteilung jener 110 Interaktions-Paare, welche sowohl in Medis als auch in Micromedex erkannt werden und die Häufigkeit der Übereinstimmung von jeweils zwei Kategorien. Der farbliche Hintergrund kodiert das Ampelprinzip nach dem Schema schwere – mittelschwere – leichte Interaktionen, um bildlich darzustellen, wo es zu stärkeren Differenzen bei der Beurteilung des Schweregrades kommt.

Medis	Micromedex	Anzahl
2	K	1
2	S	2
3	K	1
3	S	30
3	M	22
3	L	2
4	M	14
5	S	9
5	M	21
5	L	1
6	M	7
	Summe	110

Tabelle 42: Übereinstimmungen der Kategorien der DB Medis und Micromedex

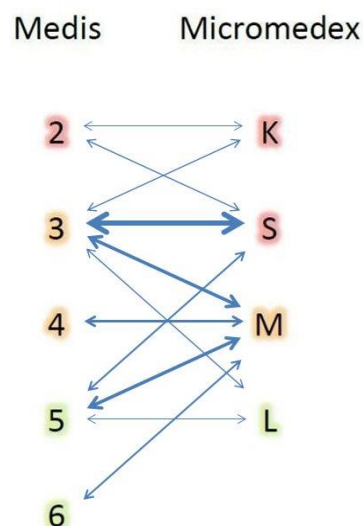


Abbildung 37: Übereinstimmungen der Kategorien der DB Medis und Micromedex

Abbildung 37 soll die Zusammenhänge veranschaulichen, die Pfeilstärke beschreibt die Häufigkeit der Übereinstimmung der Kategorien, die Anzahl in Tabelle 42 gibt genaueren

Aufschluss. Dabei wird gut sichtbar, dass Überschneidungen von „weniger ähnlichen“ Beurteilungskategorien zweier DB keine Seltenheit sind.

Ebenso unterschiedliche Beurteilungen zeigen sich im Vergleich zwischen Micromedex und MediQ sowie zwischen Medis und MediQ; diese sind in den Tabellen 43 und 44 dargestellt.

Micromedex	MediQ	Anzahl
K	3	1
K	1	1
S	3	6
S	2	31
S	1	19
M	2	25
M	1	42
L	2	2
L	1	4
	Summe	131

Tabelle 43: Übereinstimmungen der Kategorien der DB Micromedex und MediQ

Micromedex MediQ

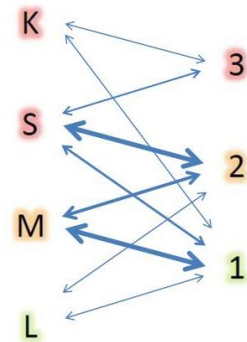


Abbildung 38: Übereinstimmungen der Kategorien der DB Micromedex und MediQ

Medis	MediQ	Anzahl
2	3	3
2	1	1
3	3	5
3	2	42
3	1	19
4	2	9
4	1	11
5	2	7
5	1	42
6	1	3
	Summe	142

Tabelle 44: Übereinstimmungen der Kategorien der DB Medis und MediQ

Medis MediQ

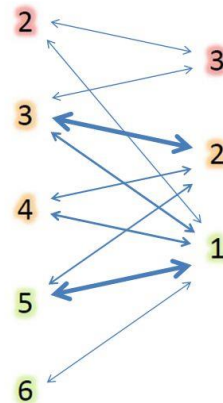


Abbildung 39: Übereinstimmungen der Kategorien der DB Medis und MediQ

Auffällig ist, dass Arzneistoff-Paare, die in MediQ in die leichteste Kategorie (in Ausnahmefällen relevant) fallen, in Micromedex in allen Kategorien vertreten sind. Selbiges zeigt sich bei Medis, auch hier sind die Paare aus Kategorie 1 von MediQ in allen Kategorien – von „vorsichtshalber kontraindiziert“ bis „in der Regel keine Maßnahmen erforderlich“ – vertreten.

Die unterschiedliche Beurteilung der Relevanz zeigt, wie schwierig es ist, eine Interaktion einem Schweregrad oder einer Behandlungsempfehlung zuzuordnen. Ausschlaggebend ist nicht nur das Arzneistoff-Paar an sich, sondern verständlicherweise auch die Dosierung und der individuelle Patient. Eine Interaktion findet beispielsweise oft mit unterschiedlicher Stärke bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und solchen mit Leberfunktionsstörungen statt.

Die Relevanz der Interaktion für den einzelnen Patienten muss gesondert beurteilt werden, da hier unter anderem auch noch alle anderen Arzneistoffe, Interaktionen, Comorbiditäten und Alter zu berücksichtigen sind. Derzeit ist keine Datenbank am Markt, die Interaktionen von mehr als 2 Arzneistoffen miteinander aufzeigen kann.

Nach Einteilung der Interaktionen nach dem Ampelprinzip weisen 43% der untersuchten Patienten eine „schwere“ Interaktion auf.

4.4.3. Top 25 Interaktionen

Trotz der unterschiedlichen Beurteilung des Schweregrades soll eine Liste der „relevantesten“ Interaktionen gefunden werden, diese soll jene Paare umfassen, welche bei vielen Patienten vorkommen und eine „stärkere“ Interaktion zeigen.

Die Interaktions-Paare werden nach dem Faktor aus der Patientenzahl und dem Schweregrad (Ampelprinzip: rot = 3, gelb = 2 und grün = 1) geordnet („Relevanzpunkte“).

Allerdings sind dadurch auch sieben Interaktionen mit ASS gelistet, welche auf Grund der niedrigen Dosierung zur Thrombozytenaggregationshemmung klinisch nicht relevant sind. Die Überlegung, diese Interaktionen aus der Tabelle zu nehmen, wurde verworfen, um kein falsches Bild entstehen zu lassen. Micromedex unterscheidet bei der Eingabe der Arzneistoffe nicht zwischen hoher und niedriger Dosierung von ASS, wodurch eine Interaktion immer aufscheint und erst bei näherer Betrachtung des genaueren Interaktionsmechanismus als klinisch nicht relevant eingestuft werden kann. Besonders vor dem Hintergrund, dass es zu einer sogenannten „Erschöpfung“ beziehungsweise Abstumpfung des Arztes (oder Apothekers) bei zu vielen angezeigten Interaktionswarnungen kommen kann, sollten diese Interaktionen nicht aus der Liste entfernt werden.

AST 1	AST 2	Schweregrad	Relevanz-Punkte ⁵	Klinisch nicht relevant ⁶	Vermutlich erwünscht ⁷	Unerwünschte Interaktionen (Mechanismus)	Interaktions-Mechanismus
ASS	Ca	2	50			Verminderte Effektivität von ASS	PK
ASS	Bisoprolol	2	36	X			PD
ASS	Carvedilol	2	36	X			PD
ASS	Pantoprazol	1	36	X			PK
ASS	Furosemid	2	34	X			PD
Candesartan	Doxazosin	2	34		X		PD
ASS	Enoxaparin	2	30		X		PD
Levothyroxin	Sevelamer	2	26			Komplex-Bildung	PK
Carvedilol	Nitrendipin	1	25		X		PK u. PD
ASS	Nitrendipin	2	24	X			PD
Ca	Levothyroxin	2	24			Komplex-Bildung	PK
Carvedilol	Doxazosin	2	24		X		PD
Mycophenolat	Pantoprazol	3	24			Plasmakonz. von M. verringert	PK
Amlodipin	ASS	2	22			Erhöhtes Risiko einer GIT-Blutung	PD
Ca	Na-Polystyrensulfonat	2	22			Erhöhtes Risiko einer metabol. Alkalose	PK
Candesartan	Nitrendipin	1	21		X		PD
ASS	Aluminiumhydroxid	2	20			Verminderte Effektivität von ASS	PK
ASS	Candesartan	2	20	X			PD
ASS	Prednisolon	2	20			Erhöhtes Risiko einer GIT-Blutung	PD
ASS	Clopidogrel	2	18			Erhöhtes Risiko einer GIT-Blutung	PD
ASS	Insulin	2	18	X			PD
Clopidogrel	Enoxaparin	3	18		X		PD
Furosemid	Nitrendipin	1	18		X		PD
Candesartan	Furosemid	1	17		X		PD
Levothyroxin	Pantoprazol	1	17			Evt. verminderte Absorpt. von L.	PK

Tabelle 45: Top 25 Interaktionen

Vor allem Interaktionen, welche für den Patienten nicht als gefährlich zu werten sind, oder sogar erwünscht sind (was beispielsweise bei der Kombination von Antihypertensiva der Fall ist) rutschen durch dieses Ranking nach oben. Gerade Arzneimittel-Paare, welche zwar von den Datenbanken erkannt werden, aber im Alltag keine negative Rolle spielen, werden häufiger an Patienten verabreicht als versehentliche unerwünschte Kombinationen.

Um trotzdem eine Aussage über die Top 25 relevanten Interaktionen machen zu können, wird die Liste erweitert und die nachfolgenden 23 Paare in Tabelle 46 dargestellt, sodass 25 relevante Interaktionen gelistet sind.

⁵ Produkt aus Schweregrad und Patientenanzahl

⁶ Selbstbeurteilung: v.a. Interaktionen, welche auf Grund der niedrigen Dosierung von ASS nicht relevant sind

⁷ Selbstbeurteilung: übliche Kombinationen, welche auf die Therapie des selben Krankheitsbildes oder Symptoms abzielen (beispielsweise Blutdrucksenkung oder Antikoagulation)

AST 1	AST 2	Schweregrad	Relevanz- Punkte ⁸	Klinisch nicht relevant ⁹	Vermutlich erwünscht ¹⁰	Unerwünschte Interaktionen (Mechanismus)	Interaktions- Mechanismus
Candesartan	Carvedilol	1	16		X		PD
Carvedilol	Cinacalcet	2	16			Erhöhte Konz. von Carvedilol (CYP2D6)	PK
Fenoterol	Ipratropium	1	16		X		PD
ASS	Ciclosporin	3	15			Erhöhte Nephrotoxizität	PD
ASS	Tacrolimus	3	15			Risiko für akutes Nierenversagen	n.b. ¹¹
Amlodipin	Furosemid	1	14		X		PD
ASS	Mg	2	14			Verminderte Effektivität von ASS	PK
ASS	Ramipril	2	14	X			PD
Enoxaparin	Prednisolon	2	14			Erhöhtes Risiko für GIT-Blutungen	PD
Bisoprolol	Furosemid	1	13		X		PD
Carvedilol	Furosemid	1	13		X		PD
Carvedilol	Insulin	2	12			Verstärkte und verlängerte Hypoglykämien möglich	PD
Ciclosporin	Prednisolon	2	12			Erhöhte oder verminderte Wirkung von C. (CYP3A4)	PK
Digitoxin	Furosemid	3	12			Verstärkte Wirkung von Digitoxin	PD
Enoxaparin	Escitalopram	3	12			Verstärkte Antikoagulation	PK u. PD
Mycophenolat	Tacrolimus	2	12	X ¹²			n.b. ¹¹
Amlodipin	Carvedilol	1	11			Additiv kardiodepressiv	PK u. PD
Aluminiumhydroxid	Levothyroxin	2	10			Komplex-Bildung	PK
Bisoprolol	Fenoterol	2	10			Verminderte Wirkung des Beta-Sympathomimetikums	PD
Ciclosporin	Furosemid	2	10			Erhöhte Harnsäurespiegel	PD
Doxazosin	Nebivolol	2	10		X		PD
Furosemid	Levothyroxin	1	10			Verdrängung aus Plasmaproteinbindung	PK
Prednisolon	Tacrolimus	2	10			Erhöhte oder verminderte Wirkung von C. (CYP3A4)	PK

Tabelle 46: Interaktionen 26 bis 48

Die Interaktionen finden bei den 48 Paaren fast doppelt so oft auf pharmakodynamischem wie auf pharmakokinetischem Weg statt. Betrachtet man nur die klinisch vermutlich nicht relevanten oder erwünschten Interaktionen, so kommt die Wechselwirkung fast ausschließlich auf pharmakodynamischem Weg zustande. Das legt die Vermutung nahe, dass pharmakodynamische Interaktionen eher ausgenutzt werden, wobei pharmakokinetische Interaktionen (derzeit) meist unerwünscht sind und selten zum Vorteil des Patienten verwendet werden.

⁸ Produkt aus Schweregrad und Patientenzahl

⁹ Selbstbeurteilung: v.a. Interaktionen, welche auf Grund der niedrigen Dosierung von ASS nicht relevant sind

¹⁰ Selbstbeurteilung: übliche Kombinationen, welche auf die Therapie des selben Krankheitsbildes oder Symptoms abzielen (beispielsweise Blutdrucksenkung oder Antikoagulation)

¹¹ n.b. nicht bekannt

¹² Diese Interaktion ist nur bei Leberinsuffizienz relevant. (MediQ)

Auf die nicht erwünschten Interaktionen auf pharmakokinetischem Weg kann durch Anpassung der Dosis, durch zeitlich nicht gleichzeitige Administration der Wirkstoffe und durch Monitoring der möglichen unerwünschten Wirkungen und des Ansprechens reagiert werden.

Auch bei den pharmakodynamischen Interaktionen sollte auf mögliche unerwünschte Wirkungen geachtet werden, beispielsweise kann auf Blut im Stuhl getestet werden und die Nierenfunktion im Auge behalten werden. Bei Ciclosporin und Furosemid sollte der Harnsäure-Spiegel regelmäßig kontrolliert werden. Der Patient kann auf die Gefahr von Hypoglykämien bei der Kombination von Betablockern mit Insulin hingewiesen werden und darüber aufgeklärt werden, dass vor allem zu Beginn auf eine genaue Einstellung des Blutzuckers geachtet werden sollte.

Keine der gelisteten Interaktionen bezieht sich im Speziellen auf Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung, allerdings sollte in dem hier untersuchten Patientenkollektiv auf einige Interaktionen besonderes Augenmerk gelegt werden.

Relevante Interaktionen speziell bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Zehn Patienten erhalten das Immunsuppressivum Mycophenolat zur Prophylaxe von Transplantatabstoßungen in zu niedriger Dosierung, vermutlich auf Grund unerwünschter Wirkungen. Pantoprazol kann den Spiegel von Mycophenolat noch weiter senken und im schlimmsten Fall damit zu einer Transplantatabstoßung führen. Die Überwachung des Mycophenolat-Serumspiegels ist daher nötig.

Auch das erhöhte Risiko von GIT-Blutungen sollte bei HD-Patienten unbedingt berücksichtigt werden. Einer neu aufgetretenen beziehungsweise sich verschlechternden Anämie kann einerseits die Niereninsuffizienz (und damit eine insuffiziente/unzureichende Erythropoetin-Produktion) zu Grunde liegen, andererseits darf hier nicht auf die Möglichkeit einer GIT-Blutung vergessen werden.

Polystyrensulfonat kann bei gleichzeitiger Verabreichung von Calcium zu einer metabolischen Alkalose führen. Da bei chronischen Dialysepatienten oft eine metabolische Azidose vorliegt, die medikamentös gepuffert werden muss, würde diese Wirkung nicht unbedingt

unerwünscht sein, allerdings muss vor allem bei Änderungen der Arzneimitteltherapie auf eine gute Einstellung geachtet werden.

Die beiden Immunsuppressiva Ciclosporin und Tacrolimus können in Kombination mit NSAID wie ASS zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Interaktionen werden nur in der DB Micromedex erkannt, wo jedoch nicht darauf eingegangen wird, in welcher Dosierung ASS verabreicht wird. Bei Nierentransplantierten sollte diese Kombination also mit Vorsicht gegeben werden.

Insulin hat bei HD-Patienten wie oben erklärt eine verlängerte HWZ, da die Ausscheidung zum Teil über die Niere erfolgt. Weiters hängt die Insulinsensitivität auch von Urämietoxinen ab, nach der Dialyse ist die Sensitivität deshalb höher und es kann zu einer Hypoglykämie kommen. Betablocker können die Anfangssymptome verschleiern und die Dauer der Hypoglykämie verlängern, da die Sympathikus-Aktivierung vermindert ist. Der Patient sollte darüber aufgeklärt werden und vor allem nach der Dialyse auf den Blutzucker achten.

Ciclosporin spielt als Immunsuppressivum eine wichtige Rolle bei der Vermeidung von Transplantatabstoßungen, ein unbemerkter Abfall des Blutspiegels kann damit fatale Folgen haben. Prednisolon interagiert vermutlich über CYP3A4, was sowohl zu einer Erhöhung als auch zu einer Erniedrigung des Blutspiegels von Ciclosporin führen kann. Dieses wiederum vermindert die Clearance von Prednisolon. Eine Kontrolle des Blutspiegels von Ciclosporin ist bei Nierentransplantierten deshalb angebracht. Selbiges Problem ergibt sich aus der Kombination von Prednisolon mit einem weiteren Immunsuppressivum: Tacrolimus.

Beide Kombinationen werden jedoch bewusst nach einer Transplantation verwendet, da eine bessere Wirkung und Verträglichkeit erzielt werden kann.

Bei der Wirkung von Digitoxin spielt der Kaliumspiegel eine wichtige Rolle, eine Hyperkaliämie führt zu einer verminderten Wirkung, umgekehrt bewirkt eine Hypokaliämie eine verstärkte Wirkung. Bei HD-Patienten ist die renale Eliminierung von Kalium vermindert, zum Ausgleich wird die gastrointestinale Ausscheidung auf das 2- bis 5-fache gesteigert. Furosemid bewirkt eine verstärkte Ausscheidung von Kalium, wodurch es zu einer gesteigerten Wirkung von Digitoxin kommen kann. Wie weit das auch bei HD-Patienten eine

Rolle spielt, ist fraglich, da der Kaliumspiegel in dieser Patientengruppe regelmäßig während der Dialyse kontrolliert wird.

Die Halbwertszeit von Enoxaparin ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen verlängert. SSRI können zusätzlich das Blutungsrisiko in Kombination mit Antikoagulantien verstärken, laut Medis wird sowohl eine pharmakokinetische Interaktion als auch eine Wechselwirkung auf pharmakodynamischen Weg dafür verantwortlich gemacht. SSRI können die Thrombozytenaggregation vermindern, indem die Aufnahme von Serotonin in die Zellen gehemmt wird. Zusätzlich darf nicht vergessen werden, dass bei HD-Patienten auch Urämietoxine die Thrombozytenaggregation vermindern (SCHMALDIENST und HÖRL 2004a). Bei der Kombination von Enoxaparin und Escitalopram wird vor allem zu Beginn ein verstärktes Achten auf die Blutgerinnungsparameter empfohlen.

5. Diskussion

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und HD-Patienten sind hinsichtlich des Auftretens Arzneimittel-assoziiierter Probleme auf Grund extensiver Polypharmazie, komplexer Arzneimitteltherapien und vieler Comorbiditäten einem hohen Risiko ausgesetzt. Neben den unmittelbaren negativen medizinischen Folgen einer falschen bzw. nicht-optimalen Arzneimitteltherapie sind auch die ökonomischen Auswirkungen auf das Gesundheitssystem nicht zu unterschätzen (GHIBELLI et al. 2013).

In dieser Arbeit wurde der Fokus auf zwei spezifische Arzneimittel-assoziierte Probleme gelegt: Dosierungsfehler und Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen.

Literatur mit Dosierungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und unter verschiedenen Nierenersatztherapien kann eine wichtige Hilfe zur Vermeidung falscher Dosierungen darstellen. Interaktionsdatenbanken wiederum sollen Wechselwirkungen zwischen Arzneistoffen aufzeigen, um damit verbundene unerwünschte Wirkungen oder Therapieversagen zu vermeiden.

Vorteile der Studie waren die (mit 144 Patienten) große Studienpopulation und die Analyse der Daten unter Verwendung jeweils dreier Quellen zur Beurteilung der Dosierungskorrektheit und zum Screening auf Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen. Weiters wurden alle Patienten, welche zum Stichtag regelmäßig im AKH Wien unter HD standen, in die Studie eingeschlossen. Ein Nachteil der Studie ist jedoch, dass die Untersuchung nur in einem HD-Zentrum stattfand.

Einschränkungen der Studie sind die retrospektive Datenerhebung und die Ermittlung als Punktprävalenz. Somit konnten keine Informationen zu Veränderungen der Arzneimitteltherapie und dadurch bedingte Dosierungsfehler und Interaktionen erhoben werden. Die Dokumentation der Dialysestation erfolgt in Papierform als Freitext, wodurch im Unterschied zu elektronischen Aufzeichnungen in vorgefertigten Formularen wesentlich mehr Dokumentationsfehler und inkomplette Aufzeichnungen möglich und wahrscheinlich sind. So fehlte teilweise die Stärke des Präparates, wobei das Dosierungsschema („1-1-1“) sehr wohl vermerkt war. Die Richtigkeit der Akte konnte nicht überprüft werden, da keine direkte Befragung der Patienten stattfand. MANLEY et al. (2003a) zeigten, dass Differenzen zwischen der Medikationsliste im Patientenakt und den tatsächlich eingenommenen Arzneistoffen bei HD-Patienten bestehen. Durch direkte Befragung der Patienten hätte auch

die Compliance zur Arzneimitteltherapie eruiert werden können. Weiters konnte das Einnahmeschema der Bedarfsmedikation bzw. die tatsächliche Einnahmehäufigkeit nicht festgestellt werden, daher wurde diese auch bei der Beurteilung der Dosierungskorrektheit nicht berücksichtigt.

Im Patientenakt waren vereinzelt Nahrungsergänzungsmittel vermerkt, dabei handelte es sich überwiegend um Carenal®, ein Vitamin- und Spurenelemente-Präparat für Dialysepatienten. Ob allerdings andere Nahrungsergänzungsmittel oder weitere OTC-Produkte (beispielsweise pflanzliche Präparate, Präparate mit unklarem Nutzen-Risiko-Profil bei nephrologischen Patienten) eingenommen werden, bleibt fraglich. Diese könnten weitere Interaktionen verursachen, eine nicht erfasste Dunkelziffer ist wahrscheinlich.

Ein weiterer Nachteil sind die unvollständigen Patientendaten. Zu einem großen Teil standen Gewicht oder Körpergröße nicht zur Verfügung, weswegen einerseits eine Beschreibung des Patientenkollektivs in dieser Hinsicht nicht stattfand, andererseits aber auch bei einigen Arzneistoffen eine Dosierungsempfehlung unmöglich war. Comorbiditäten wurden teilweise (und im Patientenakt verteilt) genannt, eine vollständige Liste war nicht verfügbar. Ein (zuerst angedachter) Rückschluss von Arzneimitteln auf Comorbiditäten wäre vor dem Hintergrund von anderen Arzneimitteltherapie-assoziierten Problemen wie „Arzneistoff ohne Indikation“ und „Indikation ohne Arzneistoff“ nicht sinnvoll.

ad Dosierungskorrektheit

Bei der Analyse des Patientenkollektivs anhand der Medikamentenliste und der Arztbriefe ist ersichtlich geworden, dass die Beurteilung der Dosierungskorrektheit kein trivialer Prozess ist. Häufig wich die Dosis nur wenig vom empfohlenen Rahmen ab, weswegen objektiv von einer falschen Dosierung gesprochen werden müsste, durch die Tatsache, dass Patienten aber individuelle Dosen benötigen, kann im Grunde von einer „noch richtigen“ Dosierung ausgegangen werden.

Um eine sinnvolle Beurteilung zu ermöglichen, wurde ein Beurteilungsalgorithmus (siehe Abbildung 1) erstellt und die Kategorie „nach Effekt dosiert“ eingeführt.

Auf den ersten Blick zeigt die Auswertung mit 7,4% einen hohen Prozentsatz an falschen Dosierungen, obwohl durch die „angepasste“ Kategorie „nach Effekt dosiert“ einige minimale Abweichungen vom Dosierungsrahmen schon im Vorhinein nicht als falsch gewertet wurden und bei Unstimmigkeiten zwischen einzelnen Literaturquellen „im Zweifel

für eine richtige Dosierung“ entschieden wurde. Erst eine zusätzliche persönliche Beurteilung der Relevanz der einzelnen falschen Verschreibungen lässt einen großen Teil als nicht bedeutend erscheinen.

Vor allem am Beispiel von Antihypertensiva wird verständlich, dass zu hohe und zu niedrige Dosierungen nur schwer dauerhaft „unabsichtlich passieren“ können, da die Dosis auf Grund des messbaren Blutdrucks eingestellt wird. Gleichzeitig zeigt dies aber auch ein Manko der Studie auf: Die Patienten wurden während dieser Arbeit nicht direkt kontaktiert beziehungsweise wurden keine klinischen Daten (wie etwa der Blutdruck) der Arzneimittelverschreibung gegenübergestellt, wodurch nur angenommen werden kann, dass der Blutdruck sinnvoll eingestellt wurde. Es ist aber ebenso gut möglich, dass die Arzneistoffdosis sogar im empfohlenen Rahmen liegt, der Patient aber höhere Dosen brauchen würde und somit die Beurteilung als „richtige Dosis“ fälschlicherweise passiert.

Für weitergehende Forschungsarbeiten sollte jedenfalls die Verknüpfung von klinischen Daten (Laborwerte, sonstige Messwerte) und der Dosierung von Arzneimitteln angedacht werden.

Interessant wäre in dieser Hinsicht auch eine Evaluierung von subjektiven unerwünschten Wirkungen der Patienten, um eine Aussage darüber machen zu können, wieviele „objektive“ Überdosierungen auch zu subjektiven Nebenwirkungen führen. Dieser Punkt konnte im Rahmen der Arbeit nicht beleuchtet werden, sollte aber bei zukünftigen Untersuchungen in Betracht gezogen werden.

Theoretisch lässt sich nur durch Berücksichtigung der empfohlenen Dosierungsrahmen und des individuellen Patienten mit seinen Begleitfaktoren, seinem Ansprechen auf die Therapie und seinen unerwünschten Wirkungen, eine endgültige Aussage machen, ob ein Arzneistoff richtig – im Sinne von optimal für diesen Patienten – dosiert ist.

In Hinsicht auf die Dosierungskorrektheit ist weiters anzumerken, dass die Beurteilung auf Grund der Tagesdosis, beziehungsweise in einigen Fällen auf Grund der durchschnittlichen Tagesdosis (über eine Woche betrachtet), bewertet wurde. Zu Dosierungskorrektheit gehören im Grunde aber ebenso der Einnahmezeitpunkt, auch in Hinsicht auf Dialysesitzungen, und weitere Empfehlungen, wie beispielsweise eine Einnahme vor oder nach der Mahlzeit. Das Dosierungsschema über den Tag verteilt beziehungsweise in Abhängigkeit zur Dialyse wurde in dieser Arbeit nicht berücksichtigt, wäre aber ein

interessanter Punkt für weitere Untersuchungen, auch in Hinsicht auf eine (möglicherweise verbesserungswürdige) Compliance des Patienten.

Eine schlechte Compliance steht im direkten Zusammenhang mit Arzneimitteltherapie-assoziierten Problemen (MASON 2011). Diese konnte jedoch im Rahmen der Arbeit nicht evaluiert werden. Das kann sich auf folgende Weise auf die Ergebnisse auswirken: Nimmt der Patient ein Medikament nicht oder falsch ein, so könnte der Arzt durch den ausbleibenden Erfolg eine höhere Dosierung verordnen, wodurch es zu einer scheinbaren Überdosierung kommt. Da der Patient das Medikament nicht einnimmt, kommt es aber weder zu erwünschten noch zu unerwünschten Wirkungen. Dies kann auch dazu führen, dass Medikamente, welche an sich für HD-Patienten ungeeignet sind, als ultima ratio verschrieben werden, da sich das bisherige Therapieschema in Ermangelung der Compliance des Patienten als vermeintlich unwirksam herausgestellt hat.

Die Verschreibung von Arzneimittel als Antwort auf unerwünschte Wirkungen anderer Arzneimittel wird *prescribing cascade* genannt und stellt ein Problem dar, da es zu Polypharmazie und vermehrten Interaktionen und sonstigen unerwünschten Wirkungen führen kann. ROCHON und GURWITZ (1997) nennen als Beispiele die Gabe von Antihypertensiva als Antwort auf NSAIDs, eine Gichttherapie auf Grund von Thiaziden und die fälschliche Diagnose von Parkinson mit Beginn einer Levodopa-Therapie auf Grund der unerwünschten Wirkungen von Metoclopramid. Empfohlen wird, die Möglichkeit einer Missinterpretation einer Nebenwirkung als neues Symptom zu bedenken und bei Gabe eines neuen Arzneistoffes die Indikation und Notwendigkeit der aktuellen Therapie zu reevaluieren.

Sinnvoll ist auch die Durchführung einer regelmäßigen Medikationsüberprüfung, um gezielt nach unerwünschten Wirkungen von Arzneistoffen zu suchen. Die Ermittlung der Medikationsliste durch Befragung des Patienten vermeidet falsche Ergebnisse durch eine fehler- bzw. lückenhafte Patientenakte (MANLEY et al. 2003a). LEUNG et al. (2009) zeigten, dass ein dafür speziell ausgebildeter pharmazeutischer Assistent gute Ergebnisse bei der Erstellung einer bestmöglichen Arzneimittelanamnese („*best possible medication history*“) liefert. Die Auswertung und Analyse hinsichtlich Arzneimittel-assoziiierter Probleme kann anschließend durch einen Arzt oder Apotheker mit Hilfe verschiedener Quellen erfolgen.

Eine nicht nötige Arzneimitteltherapie hat durch höhere Kosten nicht nur einen negativen ökonomischen Einfluss, sondern kann durch einen höheren *pill burden* wiederum auch die Compliance des Patienten negativ beeinflussen. In Hinblick darauf wäre für weitere Studien eine zusätzliche Beurteilung von klinisch nicht (mehr) indizierten Verschreibungen als ein spezifisches Arzneimittel-assoziiertes Problem informativ und wünschenswert.

In Hinsicht auf die Compliance stellt sich bei HD-Patienten unter Polypharmazie auch die Frage, wie sinnvoll die (durchaus übliche Gabe) eine Kombinationstherapie vor Ausreizen der Maximaldosis eines Arzneistoffes ist. Beispielsweise geschieht dies häufig bei der antihypertensiven Therapie oder bei der Kombination mehrerer Phosphatbinder.

Im Allgemeinen nutzt man den additiven Effekt verschiedener Arzneistoffe mit unterschiedlichem Angriffspunkt zur Reduktion der Dosis der einzelnen Arzneistoffe und gegebenenfalls zur Prävention von unerwünschten Wirkungen. Vor dem Hintergrund, dass Polypharmazie-Patienten vermehrt Interaktionen und durch einen höheren *pill burden* eine verminderte Compliance aufweisen, wäre eine interessante Frage, ob sich dies bei HD-Patienten überwiegend positiv oder negativ äußert.

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es noch keinen Phosphatbinder, der bei einer einmal täglichen Gabe ähnlich effektiv ist wie bei einer mehrmals täglichen Gabe, was wiederum einen hohen *pill burden* verursacht. Ein optimaler Phosphatbinder wurde noch nicht gefunden, Sevelamer ist kostenintensiv, Aluminiumhydroxid ist durch die mögliche Aluminiumabsorption umstritten und Calcium-haltige Phosphatbinder können eine erhöhte Absorption von Calcium nach sich ziehen. Eine Kombination mehrerer Phosphatbinder könnte die unerwünschten Wirkungen jedes einzelnen vermindern. Dies könnte ein Grund sein, warum auch in der untersuchten Studienpopulation einige Patienten mehrere Phosphatbinder einnehmen, obwohl die maximale Dosis der einzelnen noch nicht ausgereizt ist. Auf der anderen Seite hält sich eine Erhöhung des *pill burden* vermutlich in Grenzen, da bei jedem einzelnen Phosphatbinder mehrmalig mehrere Tabletten eingenommen werden müssen und eine Dosiserhöhung pro Tablette (meist) nicht möglich ist. Allerdings erhöht eine Kombination (nachteilig) die Komplexität der Therapie, da die Anzahl an verschriebenen Arzneimitteln steigt.

Patient empowerment, also die gezielte Aufklärung des Patienten durch medizinisches Personal und Kommunikation auf gleicher Ebene, hat mündige Patienten zum Ziel und soll die Compliance und den verantwortungsvollen Umgang mit Medikamenten erhöhen.

Die zur Beurteilung der Dosierungskorrektheit verwendeten Quellen weisen einige Unterschiede auf. Die Fachinformation als rechtlich bindende Quelle ist zu allen hier verwendeten Arzneistoffen verfügbar, allerdings fehlen oft Dosierungsempfehlungen zu Niereninsuffizienz oder HD-Patienten. Eine Verwendung außerhalb der in der Fachinformation gegebenen Empfehlungen fällt unter *off-label-use* und muss begründbar sein. Für genauere Informationen wäre eine Recherche zur Primär- und Sekundärliteratur der Fachinformation theoretisch zwar möglich, aber sehr zeitaufwändig. Im Gegensatz dazu haben kommentierte Werke, wie die Quellen B und C, oft den Vorteil, dass auch bei wenig Evidenz Empfehlungen zur Dosierung bei verschiedenen Graden der Niereninsuffizienz gegeben werden.

Drug Prescribing in Renal Failure teilt die Empfehlungen nach Evidenzklassen ein, welche zeigen sollen, wie gut die Empfehlungen begründet sind. Ein Manko ist, dass die verwendeten und vor allem im angloamerikanischen Sprachraum gebräuchlichen Abkürzungen (beispielsweise die Einnahmehäufigkeiten: bid qd/ qid/ bid/ q4-6h/ tid/ qd/ qod)¹³ nicht im Buch erklärt sind. Weiters sind die Stichworte, welche zur Dosierungsempfehlung verwendet werden, nicht separat erklärt. In der Spalte „supplement“ werden beispielsweise folgende Begriffe verwendet: „None“, „Yes“, „Dose for GFR <10 ml/min“ und „Dose after Dialysis“. Im Vergleich der 4 Begriffe ist für „Dose after Dialysis“ eine alleinige Gabe nur nach der Dialyse naheliegend. Ohne Berücksichtigung der anderen verwendeten Begriffe kann es allerdings zu dem Missverständniss kommen, dass eine (zusätzliche) Supplementärdosis gemeint ist. Genauere Erklärungen zum Aufbau der Tabellen wären nützlich.

The Renal Drug Handbook ist bei den Empfehlungen exakter und detaillierter, allerdings liegen im Gegensatz zu voriger Quelle keine Empfehlungen für Kinder vor.

Die Kombination mehrerer Quellen reduziert die Anzahl an Arzneistoffen, zu welchen keine Informationen vorliegen, stark. Weiters wird ersichtlich, dass die Grenzen der

¹³ bid qd... zwei Mal am Tag jeden Tag, qid... vier Mal am Tag, bid... zwei Mal am Tag, q4-6h... alle 4 bis 6h, tid... drei Mal am Tag, qd... jeden Tag, qod... jeden zweiten Tag

Dosierungsempfehlungen von Quelle zu Quelle variieren und nicht zu starr gesehen werden sollten. Wieder sollte man sich ins Gedächtnis rufen: Der jeweilige Patient benötigt eine individuelle Dosierung.

Diese Arbeit zeigt ähnliche Ergebnisse wie MANLEY et al. (2003b), welche Arzneimitteltherapie-assoziierte Probleme bei HD-Patienten untersuchten. Demnach wiesen insgesamt 97,7% der Patienten Probleme auf, 15,4% davon entstanden durch Dosierungsfehler. Bei 5% der Verschreibungen lag eine inkorrekte Dosierung vor.

Ebenso fanden PRAJAPATI und GANGULU (2013) bei der Untersuchung von 205 niereninsuffizienten Patienten der Stufen 3, 4 und 5 bei 10,9% der Verschreibungen Dosierungsfehler.

In der hier untersuchten Studienpopulation wurden nach Beurteilung durch die drei Quellen A, B und C 7,4% der Verschreibungen als inkorrekt bewertet.

TOURRET et al. (2007) untersuchten die Dosierungskorrektheit der *highly active antiretroviral therapy* (HAART) bei HD-Patienten mit HIV und fanden in 39% der Verschreibungen Über- und in 18% Unterdosierungen. Allerdings ist hier eine einzelne Substanzklasse untersucht worden, welche anscheinend ein höheres Fehlerpotential bietet. So fanden auch FARAG et al. (2014) in ihrer (eine Substanzklasse betreffenden) Studie von ambulanten CKD-Patienten eine falsche Verschreibungsrate von Antibiotika von 64% vor und von 68% nach der Angabe der eGFR.

LONG et al. (2004) fanden bei der Auswertung von vier Studien bei hospitalisierten niereninsuffizienten Patienten eine Dosierungsfehler-Rate zwischen 19 und 67%, allerdings sind die Prozentwerte nur auf jene Verschreibungen bezogen, bei welchen eine Anpassung der Dosierung notwendig war.

Eine zusätzliche Auswertung nach diesem Gesichtspunkt wäre für weitere Studien überlegenswert, wurde im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht durchgeführt.

ad Interaktionen

Die Interaktionen wurden mit Hilfe dreier Datenbanken ausgewertet, wobei auffällig ist, dass sehr unterschiedliche Interaktionen erkannt wurden und mit 12% nur ein geringer Prozentsatz der Interaktionen von allen drei Datenbanken erkannt wurde. Dabei muss

allerdings angemerkt werden, dass in den einzelnen Datenbanken unterschiedliche Arzneistoffe nicht verfügbar waren, dies könnte einen geringen Einfluss darauf gehabt haben. In der Datenbank Micromedex wurden 26 Arzneistoffe nicht gefunden, einige andere nur auf Umwegen: Beispielsweise ist der Wirkstoff *Acetylsalicylsäure* oder ASS nicht verfügbar, dafür gibt es jedoch *Aspirin*.

Besonders hervorzuheben ist, dass eine große Anzahl an Interaktionen gefunden wurde und diese je nach Datenbank sehr unterschiedlich beurteilt wurden. Die in dieser Arbeit verwendete Einteilung in die Kategorien *schwer* – *mittel* – *leicht* birgt das Risiko einer verzerrten Schlussfolgerung. Die Reduktion von sechs Kategorien in Medis und vier Kategorien in Micromedex in nur drei Bereiche ist eine willkürliche Einteilung anhand der wörtlichen Beschreibung der jeweiligen Kategorie. Würde die Zuteilung anders erfolgen, so würde die Konkordanz der Datenbanken eventuell anders beurteilt werden. Allerdings scheint die Einteilung nachvollziehbar und gerechtfertigt erfolgt zu sein.

Die Kategorisierung der einzelnen Interaktionen in einer Datenbank, die zugehörigen Empfehlungen und Hintergrundinformationen müssen auch als „Produkt“ der Ersteller betrachtet werden. Diese künstlichen Einträge mit vorselektierten Informationen bergen das Risiko, dass Informationen nicht vollständig sind oder teils subjektiv (auch wenn nach einem Algorithmus) eine Bestimmung des Schweregrads erfolgt. Das würde auch die unterschiedliche Beurteilung ein und derselben Interaktion in verschiedenen Datenbanken erklären.

Der Vorteil einer solchen Vorselektierung ist selbstverständlich: Nur eine solche Übersicht kann im ärztlichen Alltag zeitnah und praktikabel verwendet werden, eine umfassende Recherche zu einzelnen Arzneistoffen und deren Interaktionen wäre im Alltag keinesfalls möglich.

Der erste Eindruck der hohen Zahl an Interaktionen (668) im Vergleich zur Patientenzahl (144), was doch beachtliche 4,6 Interaktionen pro Patient im Durchschnitt ausmacht, wird schnell relativiert, wenn man bedenkt, dass viele dieser Interaktionen klinisch vermutlich nicht relevant oder sogar erwünscht sind. Vor dem Hintergrund, dass Datenbanken einzelne Interaktions-Paare sehr unterschiedlich beurteilen, wird die Problematik von elektronischen Datenbanken bewusst: Eine automatisierte Beurteilung der Relevanz einer Interaktion ist nur

sehr eingeschränkt möglich. Die Beurteilung und Feinjustierung muss für jeden Patienten individuell unter Berücksichtigung von Alter und Comorbiditäten erfolgen.

Außerdem kann auf Interaktionen auf unterschiedliche Arten reagiert werden. Manche Arzneistoffe müssen ausgetauscht werden (wenn beispielsweise eine absolute Kontraindikation vorliegt), während bei anderen ein „Abwarten“ und Monitoring auf unerwünschte Wirkungen ausreicht. Regelmäßige Laborkontrollen und eine Überwachung des Blutbildes könnten eine adäquate Antwort sein, oder aber der Patient wird zur selbstständigen Kontrolle (beispielsweise des Blutdrucks oder Blutzuckerspiegels) angewiesen. Dies macht begreiflich, dass die Problematik einer Interaktion auch vom Setting abhängig ist: Bei stationären Patienten unter täglicher Kontrolle wird teils anders auf eine antizipierte Interaktion zu reagieren sein, als bei Patienten mit selteneren Kontrollterminen. Berücksichtigt werden sollte, dass Dialysepatienten auf Grund der Bindung an das Dialysezentrum im Allgemeinen unter engmaschiger Kontrolle stehen.

Ein Problem an Datenbanken ist, dass ein Aufzeigen von zu vielen Interaktionen zu einer Abstumpfung des Arztes oder Apothekers führen kann. MediQ hat deshalb schon eine Funktion eingearbeitet, wonach der Benutzer wählen kann, ab welchem Schweregrad Interaktionen angezeigt werden sollen. So kann sowohl ein hoher Informationsgehalt geboten werden – MediQ zeigt in der Studienpopulation mit fast 600 Interaktionen etwa 3 Mal so viele WW an wie die beiden anderen DB – als auch bei Bedarf das Risiko einer Abstumpfung gemindert werden. Medis und Micromedex haben diese Funktion nicht.

Medis verfügt über eine Funktion zur Rezept-Erstellung, wobei gleichzeitig die Interaktionen angezeigt werden. Dass CPSS eine Reduktion der DDIs bewirken können, zeigten beispielsweise GHIBELLI et al. (2013) und ANDERSSON et al. (2013). Ein Nachteil an Medis ist, dass nur Handelsnamen rezeptiert werden können, jedoch keine Wirkstoffe an sich. Eine Wirkstoffsuche mit anschließender Rezepterstellung gestaltet sich als umständlich. Ein Vorteil ist die zu Grunde liegende (in Österreich verwendete) Mikropharm-Datengrundlage, sodass hier verwendete Medikamente in der Datenbank verfügbar sind. Die Einteilung der Schweregrade in 6 Kategorien ist fraglich vorteilhaft. Eine Einteilung in drei Kategorien wie in MediQ scheint sinnvoller: Die Kategorie der „leichteren“ Interaktionen gibt vor allem Informationen, die der Arzt oder Apotheker bei Bedarf nachlesen kann, ein sehr großer Teil der Interaktionen fällt hier hinein. Erst Kategorie 2 und 3 sind als „Warnungen“ zu

betrachten und treten im Vergleich wesentlich seltener auf. Zusätzlich wird in MediQ (nicht jedoch in den anderen Datenbanken) die Information gegeben, bei welchen Kombinationen eine Interaktion *nicht* zu erwarten ist, was auch sehr nützlich ist.

Im klinischen Alltag wäre vermutlich eine Datenbank ähnlich wie MediQ, welche jedoch während dem Verschreiben aktiv ist und Warnungen gibt, nützlich. Wenige Kategorien und eine Anpassung der Warnungen an den Benutzer gestalten sich als praktisch und vorteilhaft.

In dieser Arbeit wurde eine höhere Prävalenz an DDIs gefunden, als in den von ESPINOSA-BOSCH et al. (2012) untersuchten Studien, welche zwischen 1990 und 2008 publiziert wurden. ESPINOSA-BOSCH et al. fanden bei 15 bis 45% der Patienten Arzneimittel-Interaktionen, wobei die Anzahl an Interaktionen pro Patient durchschnittlich zwischen 0,37 und 1,06 lag. Allerdings wurden allgemein Patienten in Krankenhausbehandlung untersucht, nicht CKD- oder HD-Patienten im Speziellen.

In dieser Arbeit hatten je nach Quelle (A, B, C) 86,1%, 84,7% oder 93,1% der Patienten eine potentielle DDI, wobei pro Patient durchschnittlich 3,5 bzw. 3,7 bzw. 9,2 DDIs angezeigt wurden. Weitere Studien, welche sich speziell HD-Patienten (oder CKD-Patienten) widmen, wären interessant.

ToDo

Betrachtet man die hohe Anzahl an erkannten Interaktionen im Vergleich zu den häufigen „falschen“ Dosierungen, stellt sich die Frage, ob die Abweichungen vom empfohlenen Rahmen nur eine Antwort auf Wechselwirkungen zwischen Arzneistoffen sind. Diese Fragestellung wurde jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht behandelt, wäre allerdings ein interessanter Punkt für weitere Untersuchungen.

Eine zusätzliche Berücksichtigung weiterer Interaktionen, wie etwa mit Nahrungsmitteln, Nahrungsergänzungsmitteln oder OTC-Präparaten wäre interessant.

Bedeutung könnte auch die Feststellung von *drug-disease-Interaktionen* haben, auch dies kann bei weiteren Studien angedacht werden.

Die Erfassung des Enzymstatus (d.h. vorliegende Polymorphismen) der einzelnen Patienten, vor allem in Hinsicht auf den CYP-Status, könnte die Aussagekraft in Bezug auf die

Dosierungskorrektheit weiter verbessern. Dies ist allerdings mit wesentlich mehr Aufwand verbunden.

Abschließend kann gesagt werden, dass Dosierungsfehler und Arzneimittel-Interaktionen auf Grund der vorliegenden Daten sehr wohl zwei nicht zu unterschätzende Arzneimittel-assoziierte Probleme bei HD-Patienten darstellen, obwohl verschiedene Hilfsmittel zu einer Reduzierung derselben beitragen könnten. Ein verstärktes Bestreben, dies zu vermeiden wäre wünschenswert.

6. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war die Untersuchung von Arzneimittel-bezogenen Problemen – insbesondere Dosierungskorrektheit und Interaktionen – bei HD-Patienten. Dazu wurden die Daten von 144 Patienten der Chronischen Hämodialyse des AKH Wien ausgewertet.

Dosierungskorrektheit

Drei Quellen wurden zur Beurteilung der 1209 Verschreibungen (188 Arzneistoffe) herangezogen:

- Quelle A: Die Fachinformation des jeweiligen Arzneistoffes
- Quelle B: Drug Prescribing in Renal Failure (ARONOFF et al. 2007)
- Quelle C: The Renal Drug Handbook (ASHLEY und CURRIE 2009)

Je nach Quelle wurden zwischen 25 und 59% der Verschreibungen richtig dosiert (Median: 53%). Dazu kommen noch zwischen 3 und 20% (Median: 19%), die nach Effekt dosiert wurden und damit vermutlich auch richtig dosiert sind. Zu einigen Arzneistoffen lag in der jeweiligen Quelle keine Information bezüglich ESRD vor, das war bei 14 bis 63% der Fall (Median: 16%). Zu Überdosierungen kam es bei 3 bis 7% der Verschreibungen (Median: 5%). Unterdosiert wurde in 3 bis 4% der Fälle (Median: 4%). Nur ein sehr kleiner Teil zwischen 0,5 und 1,5% (Median: 1,3%) konnte nicht beurteilt werden.

Einige Verschreibungen wurden nach den jeweiligen Quellen sehr unterschiedlich beurteilt. Bei einigen Arzneistoffen gab es bei dem empfohlenen Dosierungsrahmen nicht einmal Überschneidungen, beispielsweise bei Metoclopramid, wo Quelle A eine Dosis bis 10 mg/d empfiehlt, Quelle B eine Dosis zwischen 10 und 20 mg/d und Quelle C eine Dosis ab 30 mg/d.

Widersprüchlich waren auch die Informationen zur Dialysierbarkeit von Tramadol: laut Fachinformation ist der Wirkstoff kaum dialysierbar, nach Quelle C zu urteilen aber sehr wohl.

Lässt man jene falschen Dosierungen, die zumindest nach einer Quelle als richtig zu bewerten sind, außer Acht, so wurden von den 1209 Verschreibungen 90 falsch dosiert, was 7,4% entspricht. Der Prozentsatz muss jedoch mit Vorsicht betrachtet werden, da bei den meisten Über- oder Unterdosierungen keine schwerwiegenden Nebenwirkungen zu

erwarten sind, beziehungsweise die Verschreibungen außerhalb des empfohlenen Rahmens mit gutem Grund erfolgt – beispielsweise bei der höheren Dosierung von Antihypertensiva zur effizienteren Senkung des Blutdrucks oder niedrigerer Dosierung von Sevelamer, weil nicht mehr benötigt wird oder der Patient bei einer höheren Dosierung keine Compliance zeigt.

Nur bei 5 Arzneistoffen (und 6 Verschreibungen) wird angenommen, dass die falsche Dosierung wirklich unerwünscht ist.

Oxazepam wurde von einem Patienten in einer Dosierung von 400 mg/d eingenommen, laut Quelle B und C sollten max. 120 mg/d verabreicht werden, Quelle A setzt die Grenze noch niedriger. Bei dem Patienten kann eine Benzodiazepin-Abhängigkeit angenommen werden. Hydrochlorothiazid sollte laut Quelle A und B bei HD-Patienten nicht verabreicht werden, Quelle C enthält keine Information. HCT kann die glomeruläre Filtrationsrate weiter senken und sich damit schädlich auf die Nierenfunktion auswirken.

Zu Lornoxicam ist nur in Quelle A Information zu finden, das nicht steroidale Antiphlogistikum sollte nicht in Dosen über 12 mg/d verabreicht werden. Lornoxicam kann die Nierenfunktion vermindern, eine Überdosierung mit 16 mg/d trat in der Studienpopulation auf.

Von Lamivudin dürfen nach Quelle A maximal 25 mg/d und nach Quelle B und C maximal 50 mg/d verabreicht werden. Ein Patient erhielt 100 mg täglich und ein anderer Patient erhielt 150 mg/d. Bei diesem Arzneistoff ist die erforderliche Anpassung an die Nierenfunktion nicht erfolgt.

Die Dosis von Maraviroc muss bei gleichzeitiger Einnahme starker CYP3A4-Inhibitoren auf die Hälfte reduziert werden. Bei einem Patienten hätte dies mit der Kombination von Ritonavir und Darunavir geschehen müssen, dies wurde jedoch verabsäumt.

Somit ist im Endeffekt nur bei 6 von 1209 Verschreibungen eine falsche Dosierung anzunehmen, was nur noch 0,5% der Verschreibungen betrifft.

Interaktionen

Die Anzahl möglicher Interaktionen nimmt mit der Anzahl an Arzneistoffen zu, deshalb unterliegen HD-Patienten als Polypharmaziepatienten einem besonderen Risiko,

unerwünschte Interaktionen zu zeigen. Verschiedene Datenbanken können mittlerweile Wechselwirkungen zwischen zwei Arzneistoffen automationsunterstützt aufzeigen.

144 Patienten mit durchschnittlich 9,5 ($\pm 3,5$) Arzneistoffen pro Patient (199 verschiedenen Arzneistoffe, da hier die Bedarfsmedikation berücksichtigt wurde) wurden untersucht.

Zur Erhebung der möglichen Interaktionen in der Studienpopulation wurden drei verschiedene Datenbanken verwendet:

- Medis/Mikropharm, das Medikamenten-Informationen-System des AKH Wien,
- Micromedex, eine amerikanische Datenbank,
- MediQ, eine Schweizer Datenbank.

Die Datenbanken zeigten nicht nur eine unterschiedliche Anzahl an Interaktions-Paaren auf, sondern wiesen vor allem nur eine geringe Übereinstimmung auf: Nur 12% der insgesamt 668 erkannten Interaktionen wurden in allen drei Datenbanken gleichzeitig erkannt. Mit **68%** wurden über zwei Drittel hingegen nur von jeweils einer DB erkannt. MediQ zeigte im Vergleich zu den beiden anderen Datenbanken mit 570 Interaktions-Paaren wesentlich mehr Wechselwirkungen auf als Medis (198) und Micromedex (199).

Jene Wechselwirkungen, welche zumindest in zwei DB erkannt wurden, zeigten große Unterschiede bei der Beurteilung des Schweregrades zwischen den Datenbanken. Wechselwirkungen, welche in einer Datenbank als „schwere“ Interaktion kategorisiert wurden, fielen in einer anderen Datenbank in die „leichte“ Kategorie.

Einige der Interaktionen waren mit hoher Wahrscheinlichkeit beabsichtigt, wie zum Beispiel das verstärkte Senken des Blutdrucks durch Kombination verschiedener Antihypertensiva. Weiters unterscheidet Micromedex bei der Dosierung von ASS nicht zwischen einer hohen analgetischen Dosis und einer niedrigeren Dosis zur Hemmung der Thrombozytenaggregation. Bei letzterer Dosierung finden einige Interaktionen nicht statt, die Datenbank zeigte sie aber trotzdem auf.

Vor allem bei Interaktionen auf pharmakokinetischem Weg spielt auch die Dosierung bei der Beurteilung der Relevanz bei einem Patienten eine Rolle – wird beispielsweise Quetiapin mit Ritonavir verabreicht, so hemmt Letzteres den Abbau von Quetiapin über CYP3A4. Wird dem Patienten allerdings eine sehr niedrige Dosis verabreicht und gut vertragen, so spielt die Wechselwirkung eine untergeordnete Rolle, anders als bei einer sehr hohen Dosierung von Quetiapin.

All diese Punkte machen begreiflich, warum eine elektronische Datenbank zwar eine gute Übersicht über mögliche Interaktionen bieten kann, eine Beurteilung der Relevanz aber nur durch dafür ausgebildetes Personal, wie etwa den Arzt oder Apotheker, möglich ist.

Um mögliche Interaktionen individuell beim einzelnen Patienten beurteilen zu können, muss zusätzlich auch auf Grunderkrankungen und Comorbiditäten, wie etwa Niereninsuffizienz, eingegangen werden. Diese Informationen sind nicht in den Interaktionsdatenbanken enthalten und können nur durch Fachwissen und mit Hilfe weiterer Quellen berücksichtigt werden.

7. Abstract Deutsch

Hintergrund und Ziel: Hämodialyse (HD)-Patienten sind als Polypharmaziepatienten einem erhöhten Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Dosierungsfehler und Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen (DDIs, *drug-drug-interactions*) ausgesetzt. Ziel dieser Arbeit waren die Analyse der Dosierungskorrektheit von Verschreibungen und potentieller DDIs bei Patienten unter HD.

Methodik: Retrospektive Studie der Medikationsregime von 144 HD-Patienten der chronischen Dialysestation des AKH Wien. Zur (qualitativen und quantitativen) Beurteilung der Dosierungskorrektheit wurden folgende drei Quellen verwendet: die Fachinformation des jeweiligen Präparates (Quelle A), sowie die beiden Kompendien „Drug Prescribing in Renal Failure“ (ARONOFF et al. 2007) (Quelle B) und „The Renal Drug Handbook“ (ASHLEY und CURRIE 2009) (Quelle C). Die qualitative und quantitative Untersuchung potentieller Interaktionen erfolgte in drei Datenbanken: MEDIS/Mikropharm, das Medikamenten-Informationen-System des AKH Wien (DB1), MICROMEDEX (DB2) und MEDIQ (DB3).

Resultate: Insgesamt wurden 1209 Verschreibungen (von 188 Arzneistoffen) bei 144 HD-Patienten untersucht.

Je nach Quelle wurden zwischen 25 und 59% der Verschreibungen richtig dosiert (Median: 53%). Dazu kommen noch zwischen 3 und 20% (Median: 19%), die nach Effekt dosiert wurden und damit vermutlich auch richtig dosiert sind. Zu einigen Arzneistoffen lag in der jeweiligen Quelle keine Information zur Dosierung bei HD vor, das war bei 14 bis 63% der Fälle (Median: 16%). Zu Überdosierungen kam es bei 3 bis 7% der Verschreibungen (Median: 5%). Unterdosiert wurde in 3 bis 4% der Fälle (Median: 4%). Nur ein sehr kleiner Teil zwischen 0,5 und 1,5% (Median: 1,3%) konnte nicht beurteilt werden.

Lässt man jene falschen Dosierungen, welche zumindest nach einer Quelle als richtig zu bewerten sind, außer Acht, so wurden von den 1209 Verschreibungen 90 falsch dosiert, was 7,4% entspricht. Davon wurden jedoch nur 6 Verschreibungen (0,5%) als relevant eingestuft. Insgesamt wurden 668 potentielle DDIs gefunden, im Durchschnitt wurden 9,5 ($\pm 3,5$) Arzneimittel pro Patient verabreicht. Der Median (IQR) der DDIs/Patient lag bei 3 (1-5) nach DB1, bei 2,5 (1-6) nach DB2 und bei 7 (3-12) nach DB3. Die Konkordanz der Datenbanken war gering, nur 12% aller erkannten potentiellen DDIs wurden in allen drei DB gefunden. Ein großer Teil (68%) wurde jeweils in nur einer DB gefunden.

Zusammenfassung: Die Dosierungskorrektheit war hoch, allerdings lagen teilweise starke Unterschiede der empfohlenen Dosierungsgrenzen zwischen den Quellen vor.

Interaktionsdatenbanken zeigen viele Interaktionen an und sind sehr gut als Screeningmethode geeignet. Eine individuelle Beurteilung der tatsächlichen Relevanz auf Patientenebene kann dadurch aber nicht ersetzt werden.

8. Abstract Englisch

Background and Objective: Medication regimens of haemodialysis (HD) patients are extensive, complex, and potentially put patients at risk for drug-drug interactions (DDIs). Due to changes in pharmacodynamics and pharmacokinetics of several drugs prescribed in HD patients, correct dosing is essential to ensure effective and safe pharmacotherapy. The audit was conducted to assess dosing accuracy and quantitatively and qualitatively analyse potential DDIs in HD patients.

Setting and Method: Retrospective audit of HD patients being treated at the Vienna General Hospital chronic HD unit. Prescriptions were audited against the official Summary of Product Characteristics (A) and two commonly used dosing compendia: "Drug Prescribing in Renal Failure" (ARONOFF et al. 2007) (B) and "The Renal Drug Handbook" (ASHLEY und CURRIE 2009) (C). Medication regimens were screened for potential DDIs using the databases (DB) MEDIS/Mikropharm (DB1), MICROMEDEX (DB2) and MEDIQ (DB3).

Main outcome measures:

- Number and type of prescriptions deviating from official or commonly used dosing recommendations
- Number and type of potential DDIs as indicated in commonly used interaction DB

Results: A total of 1209 prescriptions (188 drugs) of 144 HD patients were analysed. Dosing information was absent for 14-63%. Between 25.3 and 58.7% of prescriptions were correctly dosed according to references A, B and C. An additional 3-20% was assessed as correct based on the absence of exactly defined dosing borders. Over- or underdosage was present in 3-7% and 3-4%, respectively. 7.4% dosing errors (i.e. incorrect in all references) were detected, but most of them were deemed to be intended. Only 0.5% were supposedly wrong.

144 HD patients with a mean ($\pm$ SD) of 9.5 ($\pm$ 3.5) drugs were analysed. 668 different potential DDIs were detected. The median number (IQR) of DDIs per patient was 3 (1-5) (DB1), 2.5 (1-6) (DB2) and 7 (3-12) (DB3). DB concordance was poor with only 12% of DDIs found in all three, but 68% only in one DB.

Conclusions: Dosing accuracy was high with extensive deviations between dosing compendia complicating the choice of correct dose. Interaction databases facilitate screening for DDIs, but can not replace sound and individual clinical assessment of HD medication regimens for DDIs.

9. Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin converting enzyme
ADMA	asymmetrisches Dimethylarginin
ADR	adverse drug reaction
AGE	advanced glycation endproduct
AKI	acute kidney injury
ANV	Akutes Nierenversagen
ARB	Angiotensin Rezeptor Blocker
AS	Aminosäure
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Arzneistoff
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BMI	body mass index
CKD	chronic kidney disease
CPAP	continuous positive airway pressure
CPOE-System	computerized physician order entry system
CPSS	computerized prescription support system
CRRT	continuous renal replacement therapy
CYP	Cytochrom P450
d	Tag
DB	Datenbank
DDAH	Dimethylarginindimethylamino-Hydrolase
DDI	drug-drug-interaction
EPO	Erythropoetin
ESA	erythropoetin stimulating agents
ESRD	end stage renal disease
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GIT	Gastrointestinaltrakt
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
Hcy	Homocystein
HD	Hämodialyse
HDL	high density lipoprotein
HRQOL	health related quality of life
HWZ	Halbwertszeit
IDPN	intradialytic parenteral nutrition
IGF 1	insulin like growth factor 1
IHD	intermittierende Hämodialyse
IQR	interquartile range

ISMN	Isosorbidmononitrat
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LDL	low density lipoprotein
MG	Molekulargewicht
MGP	Matrix GLA Protein
n (AST)	Anzahl an Arzneistoffen
n (DDI)	Anzahl an Arzneimittel-Interaktionen
n (P.)	Anzahl an Patienten
n (V.)	Anzahl an Verschreibungen
NaHCO ₃	Natriumbicarbonat
NET	Nierenersatztherapie
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
ONS	oral nutrition supplement
PB	Phosphatbinder
PEW	protein energy wasting
PPB	Plasmaproteinbindung
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PRD	primary renal disease
PTH	Parathyroidhormon
SD	Standardabweichung
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
SSRI	selektive Serotonin-reuptake Inhibitoren
Tbl	Tablette
TG	Triglyceride
Vd	Verteilungsvolumen

KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (eine Organisation)
MEDIQ	Datenbank (siehe Literaturverzeichnis)
MEDIS	Datenbank (siehe Literaturverzeichnis)
MICROMEDEX	Datenbank (siehe Literaturverzeichnis)
Quelle A	Fachinformation in der gültigen Fassung (siehe AGES-Register)
Quelle B	Drug Prescribing in Renal Failure (siehe Literaturverzeichnis)
Quelle C	The Renal Drug Handbook (siehe Literaturverzeichnis)

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus zur Beurteilung der Dosierungskorrektheit.....	46
Abbildung 2: Übereinstimmung zweier DB	49
Abbildung 3: Altersverteilung der Studienpopulation	51
Abbildung 4: Verteilung der Grunderkrankungen.....	51
Abbildung 5: Pill burden der Studienpopulation.....	53
Abbildung 6: Zusammenhang zwischen Alter und pill burden.....	54
Abbildung 7: Anzahl an Verschreibungen pro ATC Code Gruppe	56
Abbildung 8: Anzahl an Arzneistoffen pro ATC Code Gruppe	56
Abbildung 9: Beurteilung der Verschreibungen nach der Fachinformation	58
Abbildung 10: Beurteilung der Verschreibungen nach Quelle B.....	61
Abbildung 11: Beurteilung der Verschreibungen nach Quelle C.....	64
Abbildung 12: Vergleich der Quellen A, B und C nach Ausschluss der Kategorien „keine Info“ und „nicht beurteilbar“	66
Abbildung 13: Beurteilungsunterschiede der Dosierungskorrektheit der ATC Code Gruppe A	67
Abbildung 14: Beurteilungsunterschiede der Dosierungskorrektheit der ATC Code Gruppe B	68
Abbildung 15: Beurteilungsunterschiede der Dosierungskorrektheit der ATC Code Gruppe C (Teil 1)	69
Abbildung 16: Beurteilungsunterschiede der Dosierungskorrektheit der ATC Code Gruppe C (Teil 2)	69
Abbildung 17: Beurteilungsunterschiede der Dosierungskorrektheit der ATC Code Gruppe C (Teil 3)	71
Abbildung 18: Beurteilungsunterschiede der Dosierungskorrektheit der ATC Code Gruppe H	72
Abbildung 19: Beurteilungsunterschiede der Dosierungskorrektheit der ATC Code Gruppe J	72
Abbildung 20: Beurteilungsunterschiede der Dosierungskorrektheit der ATC Code Gruppe M	73
Abbildung 21: Beurteilungsunterschiede der Dosierungskorrektheit der ATC Code Gruppe N	74
Abbildung 22: Beurteilungsunterschiede der Dosierungskorrektheit der ATC Code Gruppe P.....	75
Abbildung 23: Beurteilungsunterschiede der Dosierungskorrektheit der ATC Code Gruppe R	75
Abbildung 24: Beurteilungsunterschiede der Dosierungskorrektheit der ATC Code Gruppe V	76
Abbildung 25: Anzahl der theoretisch möglichen Interaktionspaare	80
Abbildung 26: Interaktionen im Vergleich zur Anzahl an Arzneistoffen bei Medis (mit Trendlinie)	81
Abbildung 27: Verhältnis der Interaktionen zur Anzahl an Arzneistoffen bei Medis.....	81
Abbildung 28: Interaktionen im Vergleich zur Anzahl an Arzneistoffen bei Micromedex (mit Trendlinie)	82
Abbildung 29: Verhältnis der Interaktionen zur Anzahl an Arzneistoffen bei Micromedex	82
Abbildung 30: Interaktionen im Vergleich zur Anzahl an Arzneistoffen bei MediQ (mit Trendlinie) ...	83
Abbildung 31: Verhältnis der Interaktionen zur Anzahl an Arzneistoffen bei MediQ	83
Abbildung 32: Prozent der erkannten an den theoretisch möglichen Interaktionen	84

Abbildung 33: Aufteilung der Interaktions-Paare in Medis.....	96
Abbildung 34: Aufteilung der Interaktions-Paare in Micromedex	96
Abbildung 35: Aufteilung der Interaktions-Paare in MediQ	96
Abbildung 36: Konkordanz der drei DB	97
Abbildung 37: Übereinstimmungen der Kategorien der DB Medis und Micromedex.....	98
Abbildung 38: Übereinstimmungen der Kategorien der DB Micromedex und MediQ.....	99
Abbildung 39: Übereinstimmungen der Kategorien der DB Medis und MediQ	99

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Renale Grunderkrankungen.....	1
Tabelle 2: Prognose der Niereninsuffizienz nach GFR und Albuminurie (KDIGO 2012a).....	2
Tabelle 3: Symptome bei Patienten mit ESRD (nach LEVY et al. 2009).....	26
Tabelle 4: Arzneimitteltherapie-assoziierte Probleme (nach: MANLEY et al. 2005).....	33
Tabelle 5: Hauptgruppen nach dem ATC Code	45
Tabelle 6: Kategorien zur Beurteilung der Dosierungskorrektheit	47
Tabelle 7: Einteilung in drei Kategorien nach dem „Ampelprinzip“	49
Tabelle 8: Pill burden der einzelnen Altersklassen.....	54
Tabelle 9: Phosphatbinder der Studienpopulation	55
Tabelle 10: Top 25 der verabreichten Arzneistoffe.....	56
Tabelle 11: Übersicht über die unterschiedliche Beurteilung der drei Quellen.....	57
Tabelle 12: Arzneistoffe, welche nach Quelle A überdosiert werden.....	59
Tabelle 13: Arzneistoffe, welche nach Quelle A unterdosiert werden	60
Tabelle 14: Arzneistoffe ohne Information bezüglich Dosierung bei HD-Patienten (nach Quelle A) ...	60
Tabelle 15: Arzneistoffe, welche nach Quelle B überdosiert werden.....	62
Tabelle 16: Arzneistoffe, welche nach Quelle B unterdosiert werden	63
Tabelle 17: Arzneistoffe, welche nach Quelle C überdosiert werden.....	64
Tabelle 18: Arzneistoffe, welche nach Quelle C unterdosiert werden	65
Tabelle 19: Falsche Dosierungen, welche in keiner Quelle als richtig beurteilt werden	77
Tabelle 20: Falsche Dosierungen, bei denen keine Differenzen zwischen den Quellen aufkommen ..	77
Tabelle 21: Interaktionen im Vergleich zur Anzahl an Arzneistoffen bei Medis	81
Tabelle 22: Interaktionen im Vergleich zur Anzahl an Arzneistoffen bei Micromedex.....	82
Tabelle 23: Interaktionen im Vergleich zur Anzahl an Arzneistoffen bei MediQ.....	83
Tabelle 24: Aufteilung der Interaktions-Paare nach Medis.....	85
Tabelle 25: Interaktions-Paare der Kategorie 2 (Medis)	85
Tabelle 26: Interaktions-Paare der Kategorie 3 (Medis)	86
Tabelle 27: Interaktionen mit ASS der Kategorie 4 (Medis) (klinisch nicht relevant)	87
Tabelle 28: Interaktions-Paare der Kategorie 4 (Medis)	87
Tabelle 29: Interaktions-Paare der Kategorie 5 (Medis)	88
Tabelle 30: Interaktions-Paare der Kategorie 6 (Medis)	88
Tabelle 31: Aufteilung der Interaktions-Paare nach Micromedex	89
Tabelle 32: Arzneistoffe, welche nicht in Micromedex verschlagwortet waren.....	89
Tabelle 33: Interaktions-Paare der Kategorie „K“ (Micromedex)	90
Tabelle 34: Interaktions-Paare der Kategorie „S“ (Micromedex).....	90

Tabelle 35: Interaktions-Paare der Kategorie „M“ (Micromedex)	91
Tabelle 36: Interaktions-Paare der Kategorie „L“ (Micromedex)	91
Tabelle 37: Aufteilung der Interaktions-Paare nach MediQ	92
Tabelle 38: Interaktions-Paare der Kategorie 3 (MediQ)	93
Tabelle 39: Interaktions-Paare der Kategorie 2 (MediQ)	93
Tabelle 40: Interaktions-Paare der Kategorie 1 (MediQ)	94
Tabelle 41: Konkordanz der drei DB	97
Tabelle 42: Übereinstimmungen der Kategorien der DB Medis und Micromedex	98
Tabelle 43: Übereinstimmungen der Kategorien der DB Micromedex und MediQ	99
Tabelle 44: Übereinstimmungen der Kategorien der DB Medis und MediQ	99
Tabelle 45: Top 25 Interaktionen	101
Tabelle 46: Interaktionen 26 bis 48	102
Tabelle 47: Zusammenhang zwischen Alter und pill burden	143
Tabelle 48: Arzneistoffe, welche in maximal einer der drei Quellen zu finden sind	144
Tabelle 49: Weitere Recherche zu Arzneistoffen, zu welchen es in den Quellen A, B und C keine Information gibt	144
Tabelle 50: Verhältnis der erkannten Interaktionen zur Anzahl an Arzneistoffen bei Medis – genaue Daten	145
Tabelle 51: Verhältnis der erkannten Interaktionen zur Anzahl an Arzneistoffen bei Micromedex – genaue Daten	145
Tabelle 52: Verhältnis der erkannten Interaktionen zur Anzahl an Arzneistoffen bei MediQ – genaue Daten	145
Tabelle 53: Prozent der erkannten an den theoretisch möglichen Interaktionen	146
Tabelle 54: Interaktionen, welche in allen drei Datenbanken erkannt werden	146

12. Literaturverzeichnis

ADAMU B, MA'AJI SM, ERWIN PJ et al.: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on Androgens versus Erythropoietin for Anaemia of Chronic Kidney Disease: Implications for Developing Countries. *Int J Nephrol* 2012; 2012:580437

AHMAD A, MAST MR, NIJPELS G et al.: Identification of drug-related problems of elderly patients discharged from hospital. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8:155-65

ALBARAMKI J, HODSON EM, CRAIG JC et al.: Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1:CD007857

ALHOSAINI M, WALTER JS, SINGH S et al.: Hypomagnesemia in hemodialysis patients: role of proton pump inhibitors. *Am J Nephrol* 2014; 39(3):204-9

ANDERSSON ML, BÖTTINGER Y, LINDH JD et al.: Impact of the drug-drug interaction database SFINX on prevalence of potentially serious drug-drug interactions in primary health care. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69(3):565-71

ARDUINI A, BONOMINI M, CLUTTERBUCK EJ et al.: Effect of L-carnitine administration on erythrocyte survival in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(9):2671-2

ARNOOTS P, BOLIGNANO D, NISTOR I et al.: Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(7):1284-300

ARONOFF GR, BENNETT WM, BERNIS JS et al.: Drug Prescribing in Renal Failure. Dosing Guidelines for Adults and Children. American College of Physicians, Philadelphia, 2007

ASHLEY C und CURRIE A: The Renal Drug Handbook. Radcliff Publishing, Oxford, 2009

BACHARACH-BUHLES M und ALTMAYER P: Hauterkrankungen. 534p. (HÖRL H und WANNER C: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004)

BALTZER J: Sexuelle Störungen niereninsuffizienter Frauen. 457p. (HÖRL H und WANNER C: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004)

BANSAL VK und BANSAL S: Nervous system disorders in dialysis patients. *Handb Clin Neurol* 2014; 119:395-404

BARENBROCK M und SCHÄFER RM: Hämodialyse, Hämofiltration und Hämodiafiltration. 37p. (HÖRL H und WANNER C: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004)

BAUTOVICH A, KATZ I, SMITH M et al.: Depression and chronic kidney disease: A review for clinicians. Aust N Z J Psychiatry 2014; 48(6):530-541

BEDOUCHE P, CHARPIAT B, CONORT O et al.: Assessment of clinical pharmacists' interventions in French hospitals: results of a multicenter study. Ann Pharmacother 2008; 42(7):1095-103

BEIMLER J und SCHMALDIENST S: Lebensqualität bei Dialysepatienten. 333p. (HÖRL H und WANNER C: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004)

BELL M; SWING, GRANATH F et al.: Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. Intensive Care Med 2007; 33(5):773-80

BLIX HS, VIKTIL KK, MOGER TA et al.: Use of renal risk drugs in hospitalized patients with impaired renal function--an underestimated problem? Nephrol Dial Transplant 2006; 21(11):3164-71

BRANDENBURG VM, KRAMANN R, SPECHT P et al.: Calciphylaxis in CKD and beyond. Nephrol Dial Transplant 2012; 27(4):1314-8

BUGGE JF: Pharmacokinetics and drug dosing adjustments during continuous venovenous hemofiltration or hemodiafiltration in critically ill patients. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45(8):929-34

BUSCH M, SCHWENZKY A, FRANKE S et al.: Advanced glycation end products and $\beta(2)$ -microglobulin as predictors of carpal tunnel syndrome in hemodialysis patients. Blood Purif 2012; 34(1):3-9

CADIEUX RJ: Drug interactions in the elderly. How multiple drug use increases risk exponentially. Postgrad Med 1989; 86(8):179-86

CANO NJM, FOUQUE D, ROTH H et al.: Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: a 2-year multicenter, prospective, randomized study. J Am Soc Nephrol 2007; 18(9):2583-91

CARITAS: www.caritas-wien.at/hilfe-einrichtungen/menschen-in-not/wohnungslos/mobile-angebote/louisebus/ letzter Zugriff: 22.07.2014

CHAN CY, PETERSON EJ und NG TMH: Thiazide diuretics as chronic antihypertensive therapy in patients with severe renal disease - is there a role in the absence of diuresis? *Ann Pharmacother* 2012; 46(11):1554-8

CHERTOW GM, LEE J, KUPERMAN GJ et al.: Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. *JAMA* 2001; 286(22):2839-44

CHIU YW, TEITELBAUM I, MISRA M et al.: Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(6):1089-96

CHO KC, HIMMELFARB J, PAGANINI E et al.: Survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(11):3132-8

CHUNG M, CHAN JA, MOORTHY D et al.: Biomarkers for Assessing and Managing Iron Deficiency Anemia in Late-Stage Chronic Kidney Disease: Future Research Needs: Identification of Future Research Needs From Comparative Effectiveness Review No. 83. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Report No.: 13-EHC038-EF

CHURCHWELL MD und MUELLER BA: Drug dosing during continuous renal replacement therapy. *Semin Dial* 2009; 22(2):185-8

CRANENBURG ECM, SCHURGERS LJ, UITERWIJK HH et al.: Vitamin K intake and status are low in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2012; 82(5):605-10

DAVIES HT und LESLIE GD: Intermittent versus continuous renal replacement therapy: a matter of controversy. *Intensive Crit Care Nurs* 2008; 24(5):269-85

DECHANONT S, MAPHANTA S, BUTTHUM B et al.: Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23(5):489-97

DOBRE M, YANG W, CHEN J et al.: Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: a report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(4):670-8

dosing.de <http://www.dosing.de> letzter Zugriff: 18.08.2014

DUNEA G: Dialysis dementia: an epidemic that came and went. *ASAIO J* 2001; 47(3):192-4

DURANTON F, RODRIGUEZ-ORTIZ ME, DUNY Y et al.: Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2013; 37(3):239-48

ECKARDT KU: Renale Anämie. 479p. (HÖRL H und WANNER C: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004)

EDALAT-NEJAD M, HAGHVERDI F, HOSSEIN-TABAR et al.: Melatonin improves sleep quality in hemodialysis patients. *Indian J Nephrol* 2013; 23(4):264-9

EISELT J, RAJDL D, RACEK J et al.: Asymmetric Dimethylarginine and Progression of Chronic Kidney Disease - a One-Year Follow-Up Study. *Kidney Blood Press Res* 2014; 39(1):50-57

ERA-EDTA European Renal Association European Dialysis and Transplant Association <http://www.era-edta-reg.org/prd.jsp> letzter Zugriff: 30.06.2014

ESPINOSA-BOSCH M, SANTOS-RAMOS B, GIL-NAVARRO MV et al.: Prevalence of drug interactions in hospital healthcare. *Int J Clin Pharm* 2012; 34(6):807-17

EYLER RF und MUELLER BA: Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17(5):392-403

FAR E, CURKOVIC I, BYRNE K et al.: Validation of a transparent decision model to rate drug interactions. *BMC Pharmacol Toxicol* 2012; 13:7

FARAG A, GARG AX, LI L et al.: Dosing errors in prescribed antibiotics for older persons with CKD: a retrospective time series analysis. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(3):422-8

FELLSTRÖM BC, JARDINE AG, SCHMIEDER RE et al.: Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360(14):1395-407

Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007) <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/clinical-table/> letzter Zugriff: 30.06.2014

FLOEGE J: β_2 -Mikroglobulin-Amyloidose. 561p. (HÖRL H und WANNER C: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004)

FUSARO M, NOALE M, VIOLA V et al.: Vitamin K, vertebral fractures, vascular calcifications, and mortality: Vitamin K Italian (VIKI) dialysis study. *J Bone Miner Res* 2012; 27(11):2271-8

GHAHRAMANI N, SHADROU S und HOLLENBEAK C: A systematic review of continuous renal replacement therapy and intermittent haemodialysis in management of patients with acute renal failure. *Nephrology (Carlton)* 2008; 13(7):570-8

GHIBELLI S, MARENGONI A, DJADE CD et al.: Prevention of inappropriate prescribing in hospitalized older patients using a computerized prescription support system (INTERcheck[®]). *Drugs Aging* 2013; 30(10):821-8

GUO CH, CHEN PC, HSU GS et al.: Zinc supplementation alters plasma aluminum and selenium status of patients undergoing dialysis: a pilot study. *Nutrients* 2013; 5(4):1456-70

GUO CH und WANG CL: Plasma aluminum is a risk factor for oxidative stress and inflammation status in hemodialysis patients. *Clin Biochem* 2011; 44(16):1309-14

HARDINGER KL, HUTCHERSON T, PRESTON D et al.: Influence of pill burden and drug cost on renal function after transplantation. *Pharmacotherapy* 2012; 32(5):427-32

HASSAN Y, AL-RAMAHI R, ABD AZIZ N et al.: Drug use and dosing in chronic kidney disease. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38(12):1095-103

HÖRL MP und HÖRL WH: Hypertonie und Dialyse. 374p. (HÖRL H und WANNER C: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004)

HUTCHISON AJ: Oral phosphate binders. *Kidney Int* 2009; 75(9):906-14

ICARDI A, PAOLETTI E, DE NICOLA L et al.: Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(7):1672-9

ISHIMURA E, OKUNO S, YAMAKAWA T et al.: Serum magnesium concentration is a significant predictor of mortality in maintenance hemodialysis patients. *Magnes Res* 2007; 20(4):237-44

JARDINE MJ, KANG A, ZOUNGAS S et al.: The effect of folic acid based homocysteine lowering on cardiovascular events in people with kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344:e3533

JIANG SP, ZHU ZY, WU XL et al.: Effectiveness of pharmacist dosing adjustment for critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a comparative study. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10:405-12

JOSHI AD, HOLDFORD DA, BROPHY DF et al.: Utilization Patterns of IV Iron and Erythropoiesis Stimulating Agents in Anemic Chronic Kidney Disease Patients: A Multihospital Study. *Anemia* 2012; 2012:248430

KALANTAR-ZADEH K, BLOCK G, HUMPHREYS M et al.: Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63(3):793-808

KANG EW, ABDEL-KADER K, YABES J et al.: Association of sleep-disordered breathing with cognitive dysfunction in CKD stages 4-5. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(6):949-58

KAUSZ AT, ANTONSEN JE, HERCZ G et al.: Screening plasma aluminum levels in relation to aluminum bone disease among asymptomatic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(4):688-93

[KDIGO 2000] Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(6 Suppl 2):S1-140

[KDIGO 2009] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD). *Kidney International* 2009; 76 (Suppl 113): S1–S130

[KDIGO 2012a] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150

[KDIGO 2012b] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 279–335

[KDIGO 2012c] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1–138

[KDIGO 2012d] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2:337–414

[KDIGO 2012e] National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(5):850-886

[KDIGO 2013] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl. 2013; 3: 259–305

KELLER F, CZOCK D, RASCHE M et al.: Pharmakotherapie bei terminaler Niereninsuffizienz. 304p. (HÖRL H und WANNER C: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004)

KIMATA N, FULLER DS, SAITO A et al.: Pruritus in hemodialysis patients: Results from the Japanese Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (JDOPPS). Hemodial Int 2014; doi: 10.1111/hdi.12158

KLARENBACH S, MANNS B, PANNU N et al.: Economic evaluation of continuous renal replacement therapy in acute renal failure. Int J Technol Assess Health Care 2009; 25(3):331-8

KOGA S, IKEDA S, YASUNAGA T et al.: Effects of nasal continuous positive airway pressure on the glomerular filtration rate in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Intern Med 2013; 52(3):345-9

KOPPE L und FOUQUE D: Nutrition: Intradialytic oral nutrition--the ultimate conviction. Nat Rev Nephrol 2014; 10(1):11-2

KRAMAR R: Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister, OEDTR, Jahresbericht 2012. http://www.nephro.at/oedr2012/JB_2012ppt.zip, letzter Zugriff: 23.06.2014

KRAUT JA und MADIAS NE: Association of serum bicarbonate with clinical outcomes in CKD: could an increase in serum bicarbonate be a double-edged sword? Am J Kidney Dis 2013; 62(4):647-9

KUHLMANN MK und RIEGEL W: Quantifizierung von Blutreinigungsverfahren. 202p. (HÖRL H und WANNER C: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004)

LACSON E Jr, WANG W, ZEBROWSKI B et al.: Outcomes associated with intradialytic oral nutritional supplements in patients undergoing maintenance hemodialysis: a quality improvement report. Am J Kidney Dis 2012; 60(4):591-600

LANGDORF MI, FOX JC, MARWAH RS et al.: Physician versus computer knowledge of potential drug interactions in the emergency department. Acad Emerg Med 2000; 7(11):1321-9

LATIF W, KARABOYAS A, TONG L et al.: Uric acid levels and all-cause and cardiovascular mortality in the hemodialysis population. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6(10):2470-7

LEUNG M, JUNG J, LAU W et al.: Best possible medication history for hemodialysis patients obtained by a pharmacy technician. *Can J Hosp Pharm* 2009; 62(5):386-91

LEVEY AS, INKER LA und CORESH J: GFR estimation: from physiology to public health. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(5):820-34

LEVY J, BROWN E, DALEY C et al.: *Oxford Handbook of Dialysis*. Oxford University Press, New York, 2009

LIABEUF S, LENGLET A, DESJARDINS L et al.: Plasma beta-2 microglobulin is associated with cardiovascular disease in uremic patients. *Kidney Int* 2012; 82(12):1297-303

List of Cytochrome Enzymes, zugänglich über www.medicalletter.org, letztgültige Form von 2013

LIU WC, YEN JF, LANG CL et al.: Bisphosphonates in CKD patients with low bone mineral density. *ScientificWorldJournal* 2013; 2013:837573

LÖNNBERG M, GARLE M, LÖNNBERG L et al.: Patients with anaemia can shift from kidney to liver production of erythropoietin as shown by glycoform analysis. *J Pharm Biomed Anal* 2013; 81-82:187-92

LONG CL, RAEBEL MA, PRICE DW et al.: Compliance with dosing guidelines in patients with chronic kidney disease. *Ann Pharmacother* 2004; 38(5):853-8

MACDOUGAL IC, TEMPLE RM, KWAN JTC et al.: Is early treatment of anaemia with epoetin-alpha beneficial to pre-dialysis chronic kidney disease patients? Results of a multicentre, open-label, prospective, randomized, comparative group trial. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(3):784-93

MALOVRH M, HOJS N und PREMUR V: The influence of need-based, continuous, low-dose iron replacement on hemoglobin levels in hemodialysis patients treated with erythropoiesis-stimulating agents. *Artif Organs* 2011; 35(1):63-8

MANENTI L, TANSINDA P und VAGLIO A: Uraemic pruritus: clinical characteristics, pathophysiology and treatment. *Drugs* 2009; 69(3):251-63

MANLEY HJ, CANNELLA CA, BAILIE GR et al.: Medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients: a pooled analysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(4):669-80

MANLEY HJ, DRAYER DK, MCCLARAN M et al. [a]: Drug record discrepancies in an outpatient electronic medical record: frequency, type, and potential impact on patient care at a hemodialysis center. *Pharmacotherapy* 2003; 23(2):231-9

MANLEY HJ, MCCLARAN ML, OVERBAY DK et al. [b]: Factors associated with medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(2):386-93

MARKAKI A, GKOUSKOU K, GANOTAKIS E et al.: A longitudinal study of nutritional and inflammatory status in patients on dialysis. *J Ren Care* 2014; 40(1):14-22

MASON NA: Polypharmacy and medication-related complications in the chronic kidney disease patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20(5):492-7

MATZKE GR und FRYE RF: Drug Therapy Individualization for Patients with Renal Insufficiency. 833p. (DIPIRO JT, TALBERT RL, YEE GC et al.: *Pharmacotherapy. A pathophysiologic approach*. The McGraw-Hill Companies, New York, 2008)

MCDONNELL PJ und JACOBS MR: Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002; 36(9):1331-6

MEDIQ <https://www.mediq.ch> letzter Zugriff: 30.06.2014

MEDIS <http://medis.akhwien.at>, Österreichische Apothekerkammer: Arzneimittel-Interaktionen Mikropharm 1. Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft mbH, Wien, 2013
letzter Zugriff: 30.06.2014

MICROMEDEX <http://www.micromedexsolutions.com>, letzter Zugriff: 30.06.2014

MUKHTAR O, WEINMAN J und JACKSON SHD: Intentional non-adherence to medications by older adults. *Drugs Aging* 2014; 31(3):149-57

NOBILI A, PASINA L, TETTAMANTI M et al.: Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34(4):377-86

OBERBAUER R und MAYER G: Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts bei der Hämodialyse. 345p. (HÖRL H und WANNER C: *Dialyseverfahren in Klinik und Praxis*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004)

OBRELI-NETO PR, NOBILI A, DE OLIVEIRA BALDONI A et al.: Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. Eur J Clin Pharmacol 2012; 68(12):1667-76

OEGE (Österreichische Gesellschaft für Ernährung) www.oege.at letzter Zugriff: 25.08.2014

ÖGN (Österreichische Gesellschaft für Nephrologie): Status quo und zukünftige Versorgung der „Niere“ in Österreich 2013. http://www.niere-hochdruck.at/fileadmin/Dokumente/Wir_ueber_Uns/Dossier_Status_quo-11122013final.pdf letzter Zugriff: 16.07.2014

OHNO I, YAMAGUCHI Y, SAIKAWA H et al.: Sevelamer decreases serum uric acid concentration through adsorption of uric acid in maintenance hemodialysis patients. Intern Med 2009; 48(6):415-20

OTT SM: Bisphosphonate safety and efficacy in chronic kidney disease. Kidney Int 2012; 82(8):833-5

PAI AB, BOYD A, DEPCZYNSKI J et al.: Reduced drug use and hospitalization rates in patients undergoing hemodialysis who received pharmaceutical care: a 2-year, randomized, controlled study. Pharmacotherapy 2009; 29(12):1433-40

PAN Y, GUO LL, CAI LL et al.: Homocysteine-lowering therapy does not lead to reduction in cardiovascular outcomes in chronic kidney disease patients: a meta-analysis of randomised, controlled trials. Br J Nutr 2012; 108(3):400-7

PARK J, AHMADI SF, STREJA E et al.: Obesity paradox in end-stage kidney disease patients. Prog Cardiovasc Dis 2014; 56(4):415-25

PERAZELLA MA und PARIKH C: Pharmacology. Am J Kidney Dis 2005; 46(6):1129-39

PERKINS RM, KIRCHNER HL, MATSUSHITA K et al.: Bisphosphonates and mortality in women with CKD and the presence or absence of cardiovascular disease. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9(5):874-80

PRAJAPATI A und GANGULU B: Appropriateness of drug dose and frequency in patients with renal dysfunction in a tertiary care hospital: A cross-sectional study. J Pharm Bioallied Sci 2013; 5(2):136-40

RAUF AA, HALL LONG K, GAJIC O et al.: Intermittent hemodialysis versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in the intensive care unit: an observational outcomes analysis. J Intensive Care Med 2008; 23(3):195-203

REICHEL H: Renale Osteopathie und Störungen des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels. 496p. (HÖRL H und WANNER C: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004)

ROCHON PA und GURWITZ JH: Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. BMJ 1997; 315(7115):1096-9

SALGADO TM, CORRER CJ, MOLES R et al.: Assessing the implementability of clinical pharmacist interventions in patients with chronic kidney disease: an analysis of systematic reviews. Ann Pharmacother 2013; 47(11):1498-506

SALOMON L, DERAY G, JAUDON MC et al.: Medication misuse in hospitalized patients with renal impairment. Int J Qual Health Care 2003; 15(4):331-5

SANDHU G, DJEBALI D, BANSAL A et al.: Serum concentrations of aluminum in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2011; 57(3):523-5

SANNER B, EßLER M und TEPEL M: Schlafstörungen bei Dialysepatienten. 449p. (HÖRL H und WANNER C: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004)

SAUPE J und HIRSCHBERG R: Ernährung des Hämo- und Peritonealdialysepatienten. 287p. (HÖRL H und WANNER C: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004)

SCHIEPPATI A, PISONI R und REMUZZI G: Pathophysiology and Management of Chronic Kidney Disease. 443p. (GREENBERG A, CHEUNG AK, FALK RJ et al.: Primer on Kidney Disease. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009)

SCHIFFL H: Impact of advanced dialysis technology on the prevalence of dialysis-related amyloidosis in long-term maintenance dialysis patients. Hemodial Int 2014; 18(1):136-41

SCHMALDIENST S und HÖRL WH [a]: Thrombozyten- und Leukozytendysfunktion bei Urämie. 486p. (HÖRL H und WANNER C: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004)

SCHMALDIENST S und HÖRL WH [b]: Biokompatibilität. 223p. (HÖRL H und WANNER C: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004)

SCHMIDT A und LUEGER A: Sexuelle Störungen bei Männern mit chronischer Niereninsuffizienz. 470p. (HÖRL H und WANNER C: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004)

SCHMIDT A, KOTZMANN H und LUGER A: Endokrine Störungen bei Dialysepatienten. 417p. (HÖRL H und WANNER C: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004)

SEDIGHI O, MAKHLOUGH A, JANBABAI G et al.: Comparative study of intravenous iron versus intravenous ascorbic Acid for treatment of functional iron deficiency in patients under hemodialysis: a randomized clinical trial. Nephrourol Mon 2013; 5(4):913-7

SHARIATI A, JAHANI S, HOOSHMAND M et al.: The effect of acupressure on sleep quality in hemodialysis patients. Complement Ther Med 2012; 20(6):417-23

SHIRAZIAN S, GRANT C, MILLER I et al.: How can erythropoietin-stimulating agent use be reduced in chronic dialysis patients?: The use of iron supplementation to reduce ESA dosing in hemodialysis. Semin Dial 2013; 26(5):534-6

STEMER G und LEMMENS-GRUBER R [a]: Clinical pharmacy activities in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic literature review. BMC Nephrol 2011; 12:35

STEMER G und LEMMENS-GRUBER R [b]: The clinical pharmacist's contributions within the multidisciplinary patient care team of an intern nephrology ward. Int J Clin Pharm 2011; 33(5):759-62

STRASBERG HR, CHAN A, SKLAR SJ et al.: Inter-rater agreement among physicians on the clinical significance of drug-drug interactions. AMIA Annu Symp Proc 2013; 2013:1325-8

SULIMAN ME, STENVINKEL P, BÁRÁNY P et al.: Hyperhomocysteinemia and its relationship to cardiovascular disease in ESRD: influence of hypoalbuminemia, malnutrition, inflammation, and diabetes mellitus. Am J Kidney Dis 2003; 41(S1):89-95

SUNDER-PLAßMANN G und HÖRL WH: Urämietoxine. 397p. (HÖRL H und WANNER C: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004)

TENTORI F, KARABOYAS A, ROBINSON BM et al.: Association of dialysate bicarbonate concentration with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis 2013; 62(4):738-46

THOMPSON AJ: Drug dosing during continuous renal replacement therapies. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2008; 13(2):99-113

TORA H, BO H, BODIL L et al.: Potential drug related problems detected by electronic expert support system in patients with multi-dose drug dispensing. *Int J Clin Pharm* 2014

TORREGROSA JV, DURÁN CE, BARROS X et al.: Successful treatment of calcific uraemic arteriolopathy with bisphosphonates. *Nefrologia* 2012; 32(3):329-34

TOURRET J, TOSTIVINT I, TEZENAS DU MONTCEL S et al.: Antiretroviral drug dosing errors in HIV-infected patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis* 2007; 45(6):779-84

TSUNODA M, IKEE R, SASAKI N et al.: Beneficial effects of combination therapy of intradialytic parenteral nutrition and oral L-carnitine administration. *Int Urol Nephrol* 2013; 45(4):1235-7

TSURUTA Y, NITTA K, AKIZAWA T et al.: Association between allopurinol and mortality among Japanese hemodialysis patients: results from the DOPPS. *Int Urol Nephrol* 2014

UEDA S, YAMAGISHI S, MATSUMOTO Y et al.: Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is a novel emerging risk factor for cardiovascular disease and the development of renal injury in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11(2):115-21

VAN DER SIJS H, MULDER A, VAN GELDER T et al.: Drug safety alert generation and overriding in a large Dutch university medical centre. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18(10):941-7

VEDVYAS C, WINTERFIELD LS und VLEUGELS RA: Calciphylaxis: a systematic review of existing and emerging therapies. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67(6):e253-60

VIA-SOSA MA, LOPES N und MARCH M: Effectiveness of a drug dosing service provided by community pharmacists in polymedicated elderly patients with renal impairment - a comparative study. *BMC Fam Pract* 2013; 14:96

VIDAL L, SHAVIT M, FRASER A et al.: Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of dose for renal function. *BMJ* 2005; 331(7511):263

VYCHYTIL A und HAAG-WEBER M: Kontinuierliche ambulante und automatisierte Peritonealdialyse. 69p. (HÖRL H und WANNER C: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004)

WANG S, ALFIERI T, RAMAKRISHNAN K et al.: Serum phosphorus levels and pill burden are inversely associated with adherence in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 0:1-9

WANNER C, KRANE V, MÄRZ W et al.: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353(3):238-48

WANNER C: Fettstoffwechselstörungen. 408p. (HÖRL H und WANNER C: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004)

WEINER DE, TIGHIOUART H, LADIK V et al.: Oral intradialytic nutritional supplement use and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(2):276-85

WEINGART SN, SIMCHOWITZ B, PADOLSKY H et al.: An empirical model to estimate the potential impact of medication safety alerts on patient safety, health care utilization, and cost in ambulatory care. *Arch Intern Med* 2009; 169(16):1465-73

WEINGART SN, TOTH M, SANDS DZ et al.: Physicians' decisions to override computerized drug alerts in primary care. *Arch Intern Med* 2003; 163(21):2625-31

WEINHANDL ED, ARNESON TJ und PETER WLS: Clinical outcomes associated with receipt of integrated pharmacy services by hemodialysis patients: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(3):557-67

WEIR MR und FINK JC: Safety of medical therapy in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23(3):306-13

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
letzter Zugriff: 05.07.2014

YANG W, JOFFE MM und FELDMAN HI: Exploring the effect of erythropoietin on mortality using USRDS data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22(6):593-606

ZEPEDA-OROZCO D und QUIGLEY R: Dialysis disequilibrium syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(12):2205-11

13. Anhang

		Alter der Patienten [Jahre]						
		20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79	80 – 88
Pill burden	Median	17,5	17	17	16	16	11	13,5
	Q1	13	12	13,5	10,8	13	8	10,3
	Q3	24	21	21,5	21,3	19	16	19,3
	IQR	11	9	8	10,5	6	8	9
	Min	6	3	2	4	10	0	2
	Max	30	33	39	35	26	21	41

Tabelle 47: Zusammenhang zwischen Alter und pill burden

Medikament	ATC	keine Info in x Quellen	Überdos. gefunden	Unterdos. gefunden
Anakinra	L04AC03	3*		
ASS	B01AC06	2*		ja
Bioflorin® ¹⁴	A07FA	2		
Biperiden	N04AA02	3*		
Brotizolam	N05CD09	2		
Ca-Acetate + Mg-Carbonat	V03AE04	2		
Calcium	A12AA04	2		
Clopidogrel	B01AC04	2*		ja
Coffein	N06BC	2		
Colecalciferol	A11CC05	2		
Denosumab	M05BX04	2		
Desloratidin	R06AX27	2*		
Desmopressin	H01BA02	2		
Dihydralazin	C02DB01	2		
Dreisavit® ¹⁵	A11EB	2		
Eisen (III)	B03A	2		
Escitalopram	N06AB10	2*		
Etravirin	J05AG04	2		
Flunitrazepam	N05CD03	2		
Ginkgoblätter-Trockenextrakt	N06DX02	3*		
Lactat	G04BX	3*		
Lactobacillus casei var. rhamnosus	A07FA01	2		
Lactulose	A06AD11	2*		
Leflunomid	L04AA13	2*		
Levodopa + Benserazid	N04BA02	2*		ja
Levothyroxin	H03AA01	2*	ja	
Lornoxicam	M01AC05	2	ja	
Magnesium	A12CC30	2		
Maraviroc	J05AX09	2	ja	
Metamizol	N02BB02	2	ja	
Mg-Carbonat + Mg-oxid	A12CC30	2		
Molsidomin	C01DX12	2		
Moxonidin	C02AC05	2*	ja	
NaHCO ₃	B05XA02	2*		ja
Na-Perchlorat	H03BC	3*		
Nebivolol	C07AB12	2*		
Neurobion forte® ¹⁶	A11DB	2		
Nicorandil	C01DX16	2*		

¹⁴ Bioflorin®: Enterococcus faecium Stamm Cernelle 68

¹⁵ Dreisavit®: Folsäure, Biotin, Vitamin C, Vit B1, B2 und B6, Nicotinamid, Ca-Pantothenat

¹⁶ Neurobion forte®: Vitamin B1, B6, B12

Medikament	ATC	keine Info in x Quellen	Überdos. gefunden	Unterdos. gefunden
Nitrendipin	C08CA08	2	ja	ja
Pepsin	A09AC01	2	ja	
Phenprocoumon	B01AA04	3*		
Polystyrensulphonat	V03AE01	2		
Prothipendyl	N05AX07	3*		
Raltegravir	J05AX08	2		
Rilmenidin	C02AC06	2		
Romiplostim	B02BX04	2		
Saxagliptin	A10BH03	2	ja	
Simeticon	A03AX13	2		
Soluvit® ¹⁷	B05XC	2		
Sulfametrol + Trimethoprim	J01EE03	2*		
Thalidomid	L04AX02	2*		
Triazolam	N05CD05	2*		ja
Urapidil	C02CA06	2		
Ursdeoxycholsäure	A05AA02	2*		

Tabelle 48: Arzneistoffe, welche in maximal einer der drei Quellen zu finden sind

Ist die Fachinformation eine der Quellen, in welcher keine Information zu Niereninsuffizienz und HD zu finden ist, so wurde dies mit * gekennzeichnet.

Arzneistoff	Information in dosing.de	Information in Micromedex
Anakinra	keine Info	„Niereninsuffizienz oder ESRD (CrCl <30 ml/min): angegebene Dosis jeden zweiten Tag subcutan geben“ (aus: Micromedex)
Biperiden	„Da der Q ₀ -Wert [Ausscheidung ohne Beteiligung der Niere] von Biperiden hoch ist, ist keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nieren-funktion notwendig. Bei vielen Arzneimitteln mit hohem Q ₀ -Wert entstehen renal eliminierte Metaboliten, deren Aktivität nicht immer bekannt ist. Entsprechend ist bei schweren Einschränkungen der Nierenfunktion grundsätzlich Vorsicht geboten.“ (aus: dosing.de)	keine Info
Ginkgoblätter-Trockenextrakt	keine Info	keine Info
Lactat	keine Info	keine Info
Na-Perchlorat	keine Info	keine Info
Phenprocoumon	„Der Anbieter gibt an, dass eine Antikoagulations-therapie, z.B. mit Phenprocoumon, kontraindiziert ist bei lokalen oder allgemein bei physikalischen Bedingungen oder persönlichen Umständen, bei denen die Gefahr einer Blutung größer ist als der klinische Nutzen ist, z.B. bei einer manifesten Niereninsuffizienz.“ (aus: dosing.de)	keine Info
Prothipendyl	keine Info	keine Info

Tabelle 49: Weitere Recherche zu Arzneistoffen, zu welchen es in den Quellen A, B und C keine Information gibt

¹⁷ Soluvit®: Vitamin B1, B2, B6, B12, Nicotinamid, Pantothersäure, Vitamin C, Biotin und Folsäure

Anzahl an AST	In Medis erkannte Interaktions-Paare				
	Median	Q1	Q3	Min	Max
1	0	0	0	0	0
2					
3	0	0	0	0	0
4	1	1	1	0	1
5	1,5	0,75	2	0	3
6	1	0	2	0	3
7	1,5	0,75	2	0	3
8	2	1	4	0	8
9	2	1,25	4,5	0	8
10	2,5	1	3,75	0	6
11	4	3	6	0	9
12	4	3	8	2	15
13	5	4	7	3	13
14	3	3	3,5	3	4
15	6,5	5,75	8	5	11
16	8	8	13	6	16
17					
18	13	9	14,5	5	16

Tabelle 50: Verhältnis der erkannten Interaktionen zur Anzahl an Arzneistoffen bei Medis – genaue Daten

Anzahl an AST	In Micromedex erkannte Interaktions-Paare				
	Median	Q1	Q3	Min	Max
1	0	0	0	0	0
2					
3	0	0	0	0	0
4	1	0	1	0	1
5	1,5	1	2,25	0	4
6	0,5	0	1,25	0	3
7	1	0,75	2	0	3
8	2	1	4	0	7
9	2	1	4	0	9
10	3	1,25	5	0	8
11	4	2	7	0	11
12	4	2	6	2	9
13	9	5	10	5	15
14	6	3,5	7	1	8
15	9,5	7,5	10	3	10
16	9	8	10	4	16
17					
18	12	9	12	6	12

Tabelle 51: Verhältnis der erkannten Interaktionen zur Anzahl an Arzneistoffen bei Micromedex – genaue Daten

Anzahl an AST	In MediQ erkannte Interaktions-Paare				
	Median	Q1	Q3	Min	Max
1	0	0	0	0	0
2					
3	0	0	0	0	0
4	1	1	2	0	3
5	1,5	0,75	2,25	0	3
6	3	2,75	4	1	6
7	3	2	4,25	0	7
8	9	5	11	2	14
9	7	3,25	9,75	2	16
10	7	6	9	3	16
11	9	5,5	13,5	3	24
12	18	13	20	5	25
13	16	12	19	8	35
14	7	5	9,5	3	12
15	18,5	17,75	20,25	17	24
16	25	21	37	20	46
17					
18	33	31,5	37	30	41

Tabelle 52: Verhältnis der erkannten Interaktionen zur Anzahl an Arzneistoffen bei MediQ – genaue Daten

Arzneistoff Anzahl	Anzahl an Patienten	theoretisch mögliche WW	% der theoretisch möglichen WW		
			Medis	Micromedex	MediQ
1	4	0			
2	0				
3	2	3	0	0	0
4	5	6	13	10	23
5	8	10	14	18	15
6	8	15	7	6	22
7	12	21	7	6	16
8	17	28	10	10	30
9	18	36	8	9	20
10	18	45	6	8	17
11	23	55	8	9	19
12	5	66	10	7	25
13	9	78	8	11	21
14	3	91	4	5	8
15	4	105	7	8	19
16	5	120	9	8	25
17	0				
18	3	153	7	7	23

Tabelle 53: Prozent der erkannten an den theoretisch möglichen Interaktionen

AST 1	AST 2	AST 1	AST 2	AST 1	AST 2
Allopurinol	Ampicillin	ASS	Ramipril	Diclofenac	Escitalopram
Amiodaron	Atorvastatin	ASS	Sertralin	Digitoxin	Furosemid
Amiodaron	Bisoprolol	ASS	Spironolakton	Digitoxin	Levothyroxin
Amiodaron	Ciprofloxacin	Atorvastatin	Ciclosporin	Diltiazem	Theophyllin
Amiodaron	Digitoxin	Bisoprolol	Digitoxin	Doxazosin	Nebivolol
Amiodaron	Nebivolol	Bisoprolol	Diltiazem	Duloxetin	Trazodon
Amiodaron	Quetiapin	Bisoprolol	Doxazosin	Eisen	Levothyroxin
Amiodaron	Tacrolimus	Bisoprolol	Insulin	Enalapril	Eplerenon
Amlodipin	Bisoprolol	Bisoprolol	Salmeterol	Enoxaparin	Sertralin
Amlodipin	Carvedilol	Ca	Eisen	Escitalopram	Quetiapin
Amlodipin	Nebivolol	Ca	Levothyroxin	Formoterol	Nebivolol
Amlodipin	Ritonavir	Candesartan	Hydrochlorothiazid	Fosinopril	Furosemid
ASS	Bisoprolol	Candesartan	Mefenaminsäure	Furosemid	Lisinopril
ASS	Candesartan	Candesartan	Spironolakton	Furosemid	Ramipril
ASS	Carvedilol	Carbamazepin	Quetiapin	Gabapentin	Mg
ASS	Clopidogrel	Carvedilol	Digitoxin	Hydrochlorothiazid	Prednisolon
ASS	Dexamethason	Carvedilol	Doxazosin	Insulin	Levothyroxin
ASS	Duloxetin	Carvedilol	Formoterol	Insulin	Nebivolol
ASS	Enalapril	Carvedilol	Insulin	Isoniazid	Rifampicin
ASS	Enoxaparin	Carvedilol	Mefenaminsäure	Lisinopril	Spironolakton
ASS	Escitalopram	Carvedilol	Salmeterol	Metoclopramid	Sertralin
ASS	Fosinopril	Carvedilol	Verapamil	Oxycodon	Sertralin
ASS	Furosemid	Ciclosporin	Lisinopril	Quetiapin	Ritonavir
ASS	Insulin	Ciclosporin	Verapamil	Quetiapin	Sertralin
ASS	Labetalol	Clopidogrel	Diclofenac	Ramipril	Spironolakton
ASS	Lisinopril	Clopidogrel	Enoxaparin	Sertralin	Tramadol
ASS	Paroxetin	Clopidogrel	Escitalopram	Spironolakton	Tacrolimus
ASS	Prednisolon	Diazepam	Esomeprazol	Tramadol	Trazodon

Tabelle 54: Interaktionen, welche in allen drei Datenbanken erkannt werden

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Michelle Hana

Geburtsdatum: 19.09.1984

Geburtsort: Wien

Staatsangehörigkeit: Österreich

E-Mail: michelle_hana@hotmail.com

Ausbildung:

1994 – 2003	neusprachlicher Zweig am Gymnasium Ödenburgerstr. 74, 1210 Wien
2003	Matura (mit ausgezeichnetem Erfolg bestanden)
2003 - 2004	Studium der Pharmazie begonnen
2004	Studium wegen Krankheit unterbrochen
2008 - 2009	Ausbildung zum Rettungssanitäter (ehrenamtlich) bei der Johanniter Unfall Hilfe Wien (mit ausgezeichnetem Erfolg abgeschlossen)
2009	Studium der Pharmazie wieder aufgenommen voraussichtlicher Abschluss: 09/2014

Fachkenntnisse:

Sprachen: Englisch (Maturaniveau), Französisch und Italienisch (Grundkenntnisse)

Führerschein: Klasse A und B

Computerkenntnisse: gute Kenntnisse von Microsoft Office

Sonstiges: Rettungssanitäter und Fachmitarbeiter der Sanitätsgruppe des
Katastrophenhilfsdienstes bei der Johanniter Unfall Hilfe Österreich, Bereich Wien