

**Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der  
Universität Tübingen**

**Direktor: Professor Dr. H. Oßwald  
Abteilung Klinische Pharmakologie  
Leiter: Professor Dr. M. Eichelbaum**

**Verschreibungsverhalten von niedergelassenen Ärzten  
für Allgemeinmedizin bei polypragmatisch behandelten  
Patienten: Wechselwirkungen und Patientensicherheit**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Daniela Greiner  
aus Esslingen am Neckar**

**2006**

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. H. Gleiter

2. Berichterstatter: Professor Dr. G. Lorenz

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1</b>	<b>VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>6</b>
2.1	Grundlagen (Stand der Wissenschaft)	6
2.2	Definitionen	6
2.3	Zielsetzung der Arbeit	14
2.4	Formale Voraussetzungen	14
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>15</b>
3.1	Datenmaterial und Datenbank	15
3.2	Studiendesign	21
3.3	Datenerhebung	21
3.4	Studienpopulation	23
3.5	Definition der zu untersuchenden interaktionsträchtigen Wirkstoffkombinationen	23
3.6	Definition der leitlinienkonformen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz	55
3.7	Definition des Klassifikationsschemas zur Bezifferung des Gefährdungspotentials von interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen	56
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>58</b>
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>79</b>
5.1	Einleitung	79
5.2	Methodik	81
5.3	Diskussion der Studiendaten	82

---

5.4	Diskussion der klinischen Relevanz	84
5.5	Diskussion der Ursachen	126
5.6	Conclusio	130
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>134</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>135</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS DER VERWENDETEN FACHINFORMATIONEN</b>	<b>144</b>
<b>9</b>	<b>ANHANG</b>	<b>147</b>
9.1	Danksagung	147
9.2	Curriculum Vitae	148

## 1 Verzeichnis der Abkürzungen

Abb	Abbildung
ABC	ATP-binding cassette
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
Aggr	Warenzeichenaggregat
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Angiotensin
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
AUC	area under the curve = Fläche unter der Kurve
AV	atrioventrikulär
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BKK	Betriebskrankenkasse
BZN	Biometrisches Zentrum Nord
Ca	Calcium
CSE	Cholesterin-Synthese-Enzym
CYP	Cytochrom P450
DAK	Deutsche Angestellten Krankenkasse
EDV	elektronische Datenverarbeitung
EKG	Elektrokardiogramm
ESU	Erwachsenen-Suppositorien
EUR	Euro
GEK	Gmünder Ersatzkasse
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H	Histamin
5-HT	5-Hydroxytryptamin = Serotonin
HEK	Hanseatische Krankenkasse
Herst	Hersteller
Hg	Quecksilber

---

HIV	human immuno deficiency virus
HKK	Handelskrankenkasse
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A
HZK	Die Profikrankenkasse für Bau- und Holzberufe
IAK	interaktionsträchtige Arzneimittelkombinationen
IfAp	Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten
IKK	Innungskrankenkasse
INR	International Normalized Ratio = Prothrombinzeit
ISA	intrinsische sympathomimetische Aktivität
KAP	Kapitel
KEH	Krankenkasse "Eintracht" in Heusenstamm
KKH	Kaufmännische Krankenkasse
KKS	Kleinkinder-Suppositorien
KSS	Kinder-Suppositorien
KV	Kassenärztliche Vereinigung
M	Muscarin
MAO	Monoaminoxidase
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenkasse
ml	Milliliter
mm	Millimeter
NARI	Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor
NSAID	non steroidal anti-inflammatory drugs = nicht steroidale Anti-rheumatika (NSAR)
NW	Nebenwirkung
NYHA	New York Heart Association
P-gp	P-Glycoprotein
PLATO	Pharmakologische Listen und Auswertungen für die Transparenz in der Ordination
PZN	Pharmazentralnummer
RL	Rote Liste
SAF	Saft
SSRI	Selektiver Serotonin-Reuptakehemmer

---

SSU	Säuglings-Suppositorien
St	Stück
TAB	Tabletten
Tab.	Tabelle
tcA	Trizyklische Antidepressiva
TK	Techniker Krankenkasse
TTS	Transdermales Therapeutisches System
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
WHO	World Health Organization
WIDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
Wirk.	Wirkstoff
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 2 Einleitung

### 2.1 Grundlagen (Stand der Wissenschaft)

Nicht alle Arzneimittel passen zueinander. Zu Interaktionen kann es immer dann kommen, wenn mehrere Arzneimittel gleichzeitig eingenommen werden, und dies ist in der Praxis nicht selten. Insbesondere bei geriatrischen Patienten, Tumor- oder Aids- Kranken, sowie anderweitig multimorbiden Patienten (z.B. Diabetiker) ist die polypragmatische Therapie die Regel. Gerade diese Patienten sind dann durch Arzneimittelinteraktionen besonders gefährdet. So zeigt die Studie von Halkin et al. (2001) deutlich den Zusammenhang zwischen der Anzahl an verordneten Medikamenten und dem damit verbundenen zunehmenden Risiko für unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen. So kam es bei Patienten, die nur 2 Medikamente gleichzeitig verordnet bekommen haben, bei 0,17% zu schweren, und bei 0,67% zu moderaten Interaktionen, jedoch bei Medikation mit 8 und mehr Medikamenten bei 3,58% der an der Studie beteiligten Patienten zu schweren, und bei 21,5% zu mäßigen Wechselwirkungen. Es ist daher wichtig, dass das Interaktionspotential bestimmter Arzneimittel ärztlicherseits erkannt und bei der Verschreibung beachtet wird. Es ist daher unerlässlich, dass bei der Behandlung von zusätzlichen Erkrankungen auf die Interaktionsmöglichkeiten mit den bereits zur Therapie der Ersterkrankung eingesetzten Medikamenten Rücksicht genommen wird.

### 2.2 Definitionen

Als Interaktion (Wechselwirkung) bezeichnet man qualitative oder quantitative Veränderungen der pharmakologischen Wirkung eines Arzneimittels durch eine zweite Substanz (Bock, Klotz 2000).

(1) Arzneimittelwechselwirkungen unterteilt man aus ärztlicher Sicht in erwünscht und unerwünscht.

(2) Entsprechend ihrer klinischen Relevanz unterteilt man die unerwünschten Wechselwirkungen in Schweregrade.

Folgende Unterteilung entspricht den Beurteilungskriterien der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände für die Erstellung der ABDA-Datenbank aus dem Handbuch zur ABDA-Datenbank (Stand 08/2004):

- Schwerwiegend: Diese Arzneimittelkombination kann für den Patienten lebensbedrohend sein, oder es können Intoxikationen oder bleibende Schädigungen für den Patienten entstehen. Die gleichzeitige Gabe ist in der Regel kontraindiziert
  - Mittelschwer: Die Kombination führt häufig zu therapeutischen Schwierigkeiten. Bei sorgfältiger Überwachung des Patienten und eventueller Dosisanpassung ist die gleichzeitige Gabe möglich.
  - Geringfügig: Bei dieser Kombination können etwas verstärkte oder verminderte Wirkungen oder nur einen bestimmten Personenkreis (zum Beispiel Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz, Langsam-Acetylierer) betreffende Wechselwirkungen auftreten.
  - Unbedeutend: Interaktionen, die meist keine oder nur geringe Auswirkungen haben und in der Regel keine Maßnahmen erfordern.
- (3) Nach ihrem Entstehungsmechanismus unterscheidet man die Arzneimittelinteraktionen in (Ammon 2001):
- a) pharmakodynamische Wechselwirkungen
  - b) pharmakokinetische Wechselwirkungen
  - c) physikalisch-chemische Wechselwirkungen

## a) Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Interaktionen sind dann zu erwarten, wenn zwei Wirkstoffe an einem Rezeptor, Erfolgsorgan, Regelkreis oder an den gleichen Zielzellen synergistisch oder antagonistisch angreifen (Mutschler 2001).

### I. Agonisten-Antagonisten-Prinzip

Verschiedene Arzneistoffe können auf Grund ihrer Affinität zum gleichen Rezeptor um diesen konkurrieren und somit die Wirkung, welche durch diesen vermittelt wird, modulieren (Kirch 1997):

#### (1) Am Rezeptor

- Beispiel:

Naloxon, ein Antagonist an allen 3 bekannten Opioidrezeptortypen ( $\mu$ ,  $\delta$  und  $\kappa$ ), kann die agonistische Wirkung von Morphin, einem Vollagonisten an allen Opioidrezeptorentypen, komplett aufheben (Illes, Allgaier 2004, Kirch 1997).

#### (2) Am Erfolgsorgan

- Beispiel:

Kaliumsparende Diuretika (z.B. Triamteren und Amilorid) verhindern eine durch kaliuretische Diuretika (z.B. Thiazide und Schleifendiuretika) verursachte Hypokaliämie. Die gegensätzliche Wirkung entsteht durch verschiedene Wirkmechanismen und durch Angriff an verschiedenen Wirkorten (Kirch 1997).

#### (3) Am Regelkreis

- Beispiel:

NSAID schwächen den antihypertensiven Effekt von Diuretika und ACE-Hemmern. Der mittlere arterielle Blutdruck kann um 5 – 10 mm Hg ansteigen. Der Mechanismus könnte auf einer verminderter Synthese vasodilatatorischer Prostaglandine oder auf einer erhöhten Ansprechbarkeit der Gefäßwände auf vasokonstriktorische Reize beruhen. Darüber hinaus könnte die

natriumretinierende Wirkung der NSAID eine Rolle spielen (ABDA-Datenbank 150).

## II. Agonisten-Agonisten-Prinzip

Arzneistoffe mit agonistischem Einfluss auf denselben Zielparameter.

Diese Substanzen führen zu einem klinisch additiven Effekt (Kirch 1997):

### (1) Am Rezeptor

#### ○ Beispiel:

So führt die gleichzeitige Verabreichung von am M-Cholinrezeptor antagonistisch wirkenden Substanzen wie beispielsweise Clomipramin (trizyklisches Antidepressivum) und Biperiden (Antiparkinsonmedikament), beide Antagonisten am M1- und M2 Rezeptor, zu einer Verstärkung peripherer (Augen, Darm, Harnblase) und zentraler Effekte (v.a. Delir) (Fachinformation Clomipramin-ratiopharm® 2001, Fachinformation Biperiden von ct® 1999).

### (2) Am Erfolgsorgan

#### ○ Beispiel:

Die gemeinsame Applikation von einer die Serotonin-Wiederaufnahme hemmenden Substanz (z.B. eines SSRI) mit einer den Serotoninabbau hemmenden Substanz (z.B. eines MAO-Hemmers) kann zu einer nicht gewünschten Konzentrationserhöhung von Serotonin im ZNS führen. Die klinische Symptomatik besteht aus Hyperthermie, Hyperreflexie, Verwirrtheit, psychomotorischer Unruhe, Tremor, Krämpfen, Blutdruckschwankungen sowie gastrointestinalen Störungen und kann tödlich enden (Göthert, Starke 2004, Göthert et al. 2004, ABDA-Datenbank 150).

#### ○ Beispiel:

Bei gemeinsamer Gabe mehrerer die QT-Zeit verlängernder Substanzen (die Antihistaminika Astemizol, Mizolastin und Terfenadin, sowie einige Protozoenmittel, Antidepressiva, Neuroleptika und weitere Substanzen wie Budipin, Amantadin oder Sibutramin)

kann es zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen vom Typ „torsade de pointes“ kommen (ABDA-Datenbank 150).

(3) Am Regelkreis

○ Beispiel:

Additiver antihypertensiver Effekt bei gleichzeitiger Applikation mehrerer Antihypertensiva (z.B. Diuretika, ACE-Hemmer,  $\beta$ -Rezeptorenblocker oder  $\alpha$ -Rezeptorenblocker) (Mutschler 2001). Hierbei handelt es sich um eine erwünschte Wechselwirkung.

## **b) Pharmakokinetische Wechselwirkungen**

Diese Interaktionen können alle oder mehrere Teilprozesse der Pharmakokinetik betreffen (Bock, Klotz 2000):

### **I. Beeinflussung der gastrointestinalen Resorption**

Verschiedene Arzneistoffe können zur Veränderung der Resorption gleichzeitig verabreichter Stoffe führen durch:

(1) Komplexbildung

○ Beispiel:

Bei der gemeinsamen Applikation von Tetracyclinen und Magnesium-, Calcium- oder Eisensalzen bilden sich unlösliche und somit nicht mehr resorbierbare Komplexverbindungen. Ein Wirkungsverlust des Antibiotikums kann die Folge sein. Ähnliches Verhalten zeigen Gyrasehemmer (Kirch 1997).

(2) Verkürzung oder Verlängerung der Verweildauer im Magen-Darm-Kanal

○ Beispiel:

Beschleunigung der Darmpassage durch gleichzeitige Gabe von Metoclopramid oder Verlängerung durch gleichzeitige Gabe von Opioiden wie beispielsweise Morphin (Mutschler 2001).

### (3) Veränderung des gastralen pH-Werts

- Beispiel:

Die primär erwünschte Erhöhung des gastrischen pH-Wertes durch Antazida, Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten oder Protonenpumpenhemmer bewirkt eine verminderte Resorption von Azolen. Eine Abschwächung der antimykotischen Wirkung ist möglich (Mutschler 2001).

## II. Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung

Werden zwei Arzneimittel stark an Albumin gebunden, so können sie sich gegenseitig aus der Albuminbindung verdrängen. Die Konzentration des freien Anteils eines Arzneimittels kann dann innerhalb kurzer Zeit ansteigen. Dies kann zu Überdosierungen führen. Der freie Anteil wird besonders erhöht, wenn die Plasmaproteinbindung > 90% ist. (Bock, Klotz 2000, Starke 2004):

- Beispiel:

Fibrate verdrängen Sulfonylharnstoffe aus der Plasmaeiweißbindung, und führen so zu einem erhöhten Hypoglykämierisiko.

- Beispiel:

Tetracycline verdrängen Methotrexat aus seiner Plasmaeiweißbindung und erhöhen somit die Toxizität von Methotrexat (ABDA-Datenbank 150).

## III. Beeinflussung der Arzneimittelmetabolisierung- und elimination

### (1) Beeinflussung des hepatischen Arzneimittelstoffwechsels

Viele Arzneimittel werden vor ihrer Ausscheidung in der Leber und Niere metabolisiert. Hierbei spielt das Cytochrom P450-System (CYP) eine herausragende Rolle, welches durch Oxidation die Wasserlöslichkeit und somit die Eliminierbarkeit von Xenobiotika verbessert. Arzneimittel kön-

nen diese Enzyme hemmen oder induzieren oder nur Substrate derselben sein, ohne sie in ihrer Aktivität zu beeinflussen. Enzymhemmung oder -induktion führen somit zu erhöhten bzw. erniedrigten Plasmakonzentrationen von Pharmaka, die durch das gehemmte oder induzierte Enzym verstoffwechselt werden (Kirch 1997, Mutschler 2001):

- Beispiel:

Verminderte Wirkung von Ciclosporin bei gleichzeitiger Gabe von Johanniskraut-Extrakten. Denn die Inhaltsstoffe von *Hypericum perforatum* induzieren CYP 3A4 und beschleunigen somit den oxidativen Abbau von Ciclosporin (ABDA-Datenbank 150).

## (2) Beeinflussung der renalen Elimination

Hier kommt es zur Interaktion von Arzneistoffen an Transportsystemen, welche an der tubulären Sekretion beteiligt sind (Kirch 1997):

- Beispiel:

Der Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonist Cimetidin hemmt die tubuläre Sekretion von Metformin (ABDA-Datenbank 150).

## (3) Interaktion am ABC-Transportprotein (ABC = ATP-binding cassette)

Hierbei handelt es sich um ein Proteinsystem, das Arzneistoffe nicht metabolisiert, sondern über Biomembranen transportiert. Es hat die Funktion, Fremdstoffe mittels gerichteten Transports von innen nach außen zu schleusen. Ein wichtiger Vertreter dieser Transporter ist das P-Glykoprotein (P-gp, P170), er wird in einer Reihe von Geweben (Darm, Gehirn, Leber, Niere) physiologischerweise exprimiert. Inzwischen ist eine ganze Reihe von strukturell sehr unterschiedlichen Substanzen bekannt, die durch P-gp transportiert werden können: z.B. HIV-Proteaseinhibitoren, Digoxin oder Erythromycin. Da es sich um einen Transporter mit limitierter Transportkapazität handelt, kann es auch hier zu Interaktionen kommen (Mutschler 2001, Eichelbaum, Schwab 2004):

- Beispiel:

Die Interaktion zwischen den Herzglykosiden Digoxin,  $\beta$ -Acetyldigoxin und  $\beta$ -Methyldigoxin mit den beiden CSE-Hemmern Simvastatin und Atorvastatin wird als Konkurrenz am P-Glykoprotein erklärt (Mutschler 2001). Bei gleichzeitiger Einnahme beider Substanzen kann es daher zu erhöhten Digoxin-Konzentrationen im Plasma kommen (Fachinformation Sortis® 2002).

#### (4) Beeinflussung der bakteriellen Darmflora durch Antibiotika

Die Zerstörung der bakteriellen Darmflora durch einige Antibiotika beeinträchtigt die Metabolisierung diverser Pharmaka (Kirch 1997):

- Beispiel:

Die gleichzeitige Einnahme von Makroliden oder Tetracyclinen zusammen mit Digitalis-Glykosiden führt zu einer verminderten Digoxin-Metabolisierung durch den Darmkeim *Eubacterium lentum*. Eine Erhöhung der Digoxin-Resorption und der Digoxin-Plasmakonzentration mit daraus resultierender Wirkungsverstärkung sind die Folge (ABDA-Datenbank 150).

### c) Physikalische und chemische Interaktionen

Einige Arzneistoffe haben die Eigenschaft, andere zu binden und auf diese Weise deren Resorbierbarkeit zu beeinflussen.

So kann zum einen eine rein physikalische Adsorption, z.B. die als Antidottherapie genutzte Adsorption vieler Arzneistoffe an Carbo activatus, erfolgen. Zum anderen kann auch eine chemische Inaktivierung durch Bildung unlöslicher Komplexe mit Chelatbildnern (siehe Kapitel 1.1.3) oder durch Ausfällung instabiler Infusionslösungen, beispielsweise durch Zugabe von Penicillin zu alkalischen Lösungen, erfolgen (Ammon 2001, Kirch 1997).

### **2.3 Zielsetzung der Arbeit**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, wie häufig das Problem der interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen in der täglichen Praxis der niedergelassenen Ärzte tatsächlich auftritt. Nur durch eine quantitative Überprüfung der gängigen Verschreibungspraxis anhand realer Verschreibungsdaten aus einem sorgfältig ausgewählten, und vorab in einem Studienplan genau definierten Satz von kritischen Arzneimittelkombinationen können wir uns ein Urteil über das Ausmaß dieser Problematik bilden. Hierfür wurde das Verschreibungsverhalten von niedergelassenen Allgemeinmedizinerinnen bei polypragmatisch behandelten Patienten untersucht. Als statistische Grundlage dienten die zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (alle Primär- und Ersatzkassen) verordneten Medikamente im Quartal I/2003, im KV-Bezirk Südwürttemberg. Als Datenquelle hierfür wurde das Programm PLATO herangezogen. Die Software PLATO wurde ursprünglich mit der Zielsetzung der quantitativen Analyse unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten vom Biometrischen Zentrum Nord beim MDK Schleswig-Holstein in Lübeck konzipiert. Das System verfügt bisher über kein pharmazeutisches Wissen, konnte aber die für diese Studie erforderlichen Rohdaten liefern. Dies war das erste Mal, dass der PLATO-Datenpool für pharmakoepidemiologische Auswertungen herangezogen wurde. Eine diesbezügliche Arbeit lag bisher nicht vor und soll durch diese Studie nun erstmalig erbracht werden.

### **2.4 Formale Voraussetzungen**

Das Vorhaben wurde vor Durchführung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen geprüft (Projektnummer 12/2002V). Nachdem kein Einwand erhoben wurde, konnte die Studie durchgeführt werden.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Datenmaterial und Datenbank

#### **Inhalt der Datenbank:**

Grundlage aller quantitativen Auswertungen war die PLATO-Datenbank, die vom MDK Baden-Württemberg für vorliegende Studie freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurde. Die Datenbank erfasst die zu Lasten der Primärkassen (AOK, BKK, IKK und Landwirtschaftliche Krankenkassen) und der Ersatzkassen (Barmer-Ersatzkasse, DAK, TK, KKH, Hamburg Münchner Krankenkasse, HEK, HKK, GEK, HZK und KEH) abgerechneten ärztlichen Verordnungen der KV-Bezirke in Baden-Württemberg. Aus diesem Gesamtdatenpool wurde für vorliegende Studie der KV-Bezirk Südwürttemberg ausgewählt. Zur Begrenzung der Datenmenge wurden nur Rezepte mit dem Verordnungsdatum vom 01.01.2003 bis 31.03.2003 untersucht. Das Quartal I/03 wurde im Hinblick auf die in diesen Monaten erhöhte Inzidenzrate von bronchopulmonalen Infekten ausgewählt. Dies führt in der Regel zur Verordnung zusätzlicher Medikamente (v. a. Antibiotika) zu einer bereits bestehenden Dauertherapie. Dies kann zu einer erhöhten Anzahl an Interaktionsmöglichkeiten führen.

Sowohl der verschreibende Arzt, wie auch der Patient, konnten anhand ihrer pseudonymisierten Arzt- bzw. Versicherungsnummer über das Quartal hinweg als ein definiertes Individuum verfolgt, jedoch nicht persönlich identifiziert werden. Die Speicherung und Auswertung der Daten erfolgte somit pseudonymisiert, der Datenschutz war daher gewährleistet.

Nachfolgend werden die Struktur der PLATO-Datenbank sowie die Analyse- und Auswertungsmöglichkeiten der PLATO-Software dargestellt. Der betrachtete Zeitraum ist das Quartal I/03:

## A. Rohdaten

### 1. Arztbezogene Daten:

- KV-Nummer und pseudonymisierte Arztnummer (keine persönlichen Daten).
- Fachgruppenbezeichnung (Facharztgruppe)
- Anzahl der Verordnungen pro Arzt und Quartal

Die Studie beschränkt sich bewusst nur auf Ärzte für Allgemeinmedizin, da diese das größte Verordnungsvolumen und das breiteste Verordnungsspektrum haben, und somit die Wahrscheinlichkeit für die Verschreibung interaktionsträchtiger Arzneimittelkombinationen am größten ist.

### 2. Versichertenbezogene Daten:

- Pseudonymisierte Versichertennummer (keine persönlichen Daten).
- Versichertenstatus (Mitglied, Familienangehöriger, Rentner, nicht bekannt)

### 3. Arzneimittelbezogene Daten:

- Hauptgruppennummer der Roten Liste
- Art der Verordnung (Aggregat-Name)
  1. Aggregat-Hersteller
  2. Aggregat-Wirkstoff
  3. Anzahl der Verordnungen/Aggregat
  4. Kosten/Aggregat
- Anzahl der verordneten Aggregate pro Quartal
- 5. Anzahl der verordneten Packungseinheiten pro Quartal
- Bruttogesamtbetrag aller während eines Quartals verordneten Medikamente, Verbandstoffe und Hilfsmittel

## **B. Software zur Analyse der Arzneimittelverordnungen**

Die Einengung der Datenmenge, sowie die Verknüpfung der Daten erfolgte mit Hilfe der Arzneimittelverordnungsanalysesoftware PLATO (siehe Kapitel 3.1.C. und D).

PLATO steht für „Pharmakologische Listen und Auswertungen für die Transparenz in der Ordination“. Es wurde vom Biometrischen Zentrum Nord (BZN) in Lübeck beim MDK Schleswig-Holstein entwickelt. Das BZN ist das gemeinsame Referat für Statistik und Dokumentation der Medizinischen Dienste in Berlin-Brandenburg, Bremen, Niedersachsen, Mecklenburg-Vorpommern und Schleswig-Holstein. Es beschäftigt sich mit Gesundheitsberichterstattung, statistischen Auswertungen und Softwareentwicklung für das Gesundheitswesen. Momentan wird PLATO vom Medizinischen Dienst in Schleswig-Holstein, Mecklenburg-Vorpommern, Baden-Württemberg und Thüringen eingesetzt. Dieses Programm wurde entwickelt mit dem Ziel, die Krankenkassen bei der Beratung der Ärztinnen und Ärzte hinsichtlich ihres Ordnungsverhaltens, bei der Wirtschaftlichkeitsprüfung, bei der Vorbereitung von Budgetverhandlungen und bei der Richtgrößenbildung zu unterstützen. PLATO verknüpft die Primärdaten der Arzneimittelverordnung mit pharmakologischen Strukturdaten von Arzneimitteln und ermöglicht so eine einzelfallbezogene Auswertung zum Ordnungsverhalten eines einzelnen Arztes oder zum gesamten Ordnungsverhalten im Gebiet einer Kassenärztlichen Vereinigung.

## **C. Verknüpfung der Daten**

Die Pharmazentralnummer (PZN) ist eine nationale Kennzeichnung. Sie ist eine siebenstellige Zahl und charakterisiert eine Verordnung (=Artikel) hinsichtlich Handelsname, Hersteller, Wirkstoffstärke und Packungsgröße.

Die Vergabe der PZN-Nummer erfolgt bei der Zulassung durch das Arzneibüro der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) in Frank-

furt/Main seit 1968 rein formal ohne Rücksicht auf die Zugehörigkeit zu Wirkstoffen oder Wirkstoffgruppen.

Beispiel: Benuron® 500 mg TAB. N2 der Firma bene-Arzneimittel = PZN 0116694

Deshalb wird der PZN-Nummer eine Codierung aus dem System der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation zugeordnet. Das ATC-System, wird seit 1981 von der WHO für internationale Arzneimittelverbrauchsstudien empfohlen. Es ist eine wesentliche methodische Grundlage für die Erfassung von Umfang und Struktur der vertragsärztlichen Verordnungen in Deutschland. Das ATC-System wird laufend in einer Kooperation zwischen der Weltgesundheitsorganisation und dem Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) für die spezifischen Belange des deutschen Arzneimittelmarktes angepasst und ist in seiner aktualisierten Version vom Mai 2003 die, für diese Studie verbindliche, Dokumentationsbasis (WIdO 2003). Diese Klassifikation charakterisiert jedes Fertigarzneimittel nach anatomischen, therapeutischen, pharmakologischen, chemisch-therapeutischen und rein chemischen Kriterien auf 5 Ebenen und ist von den Gruppierungen der Roten Liste unabhängig. Kombinationspräparate werden ebenfalls besonders gekennzeichnet.

Die einzelnen Ebenen sollen hier exemplarisch am Beispiel des Analgetikums Paracetamol aufgezeigt werden.

ATC-Code: N02BE01 = Paracetamol

<b>ATC-Code</b>	<b>Bedeutung</b>
N	Nervensystem
N02	Analgetika
N02B	Andere Analgetika und Antipyretika
N02BE	Anilide
N02BE01	Paracetamol

Ein Aggregat bezeichnet die Zusammenfassung von Arzneimittelpackungen gleichen Namens aber unterschiedlicher Packungsgrößen, Wirkstärken und Darreichungsformen.

Beispiel:

Paracetamol Stada®	500	TAB	10	St
Paracetamol Stada®	500	TAB	30	St
Paracetamol Stada®	125	SSU	10	St
Paracetamol Stada®	250	KKS	10	St
Paracetamol Stada®	500	KSU	10	St
Paracetamol Stada®	1000	ESU	10	St
Paracetamol Stada®		SAF	100	MI

bilden ein Aggregat.

#### D. Auswertung der Daten

Die Bearbeitung der auszuwertenden Daten mit Hilfe der Arzneimittelverordnungsanalysesoftware PLATO erfolgte wie folgt:

##### 1. Einengung der Daten

- Auswertung nur eines der 4 baden-württembergischen KV-Bezirke (Südwestfalen).
- Sortierung der in Südwestfalen zugelassenen Ärzte bzw. Arztpraxen nach Fachgruppen.
- Beschränkung der Auswertung auf Verordnungen von Ärzten der Fachgruppe Allgemeinmedizin.
- Sortierung dieser Ärzte nach Anzahl der zu Lasten der GKV im Quartal I/03 getätigten Verordnungen.
- Ausschließliche Auswertung der Top 50 dieser Liste.
- Für jeden dieser 50 Ärzte: Durchführung einer patientenbezogenen Auswertung.

- Konfiguration des Patientenprofils
- Beschränkung der Auswertung auf Patienten, die 10 oder mehr Aggregate in dem zu untersuchenden Zeitraum verordnet bekommen haben.

Diese Einengung war notwendig, da es sich um eine immens große Datenmenge handelte und eine automatisierte Auswertung nicht möglich war. Vielverordnende Ärzte sind am stärksten der Möglichkeit, interaktionsträchtige Arzneimittelkombinationen zu verordnen, ausgesetzt. In vorliegender Studie wurden daher die 50 meistverordnenden Ärzte für Allgemeinmedizin untersucht - gewissermaßen die „Spitze des Eisbergs“.

## 2. Darstellung der Daten

Die innerhalb eines Quartals für einen Patienten verordneten Medikamente werden mit ihrer Hauptgruppennummer in der Roten Liste, ihrem Fertigarzneimittelnamen bzw. Handelsnamen, ihrem Hersteller, ihrer Wirkstoffzusammensetzung, ihrer Verordnungshäufigkeit pro Quartal, sowie ihren Kosten pro Aggregat angezeigt. Nachfolgender Originalauszug aus der PLATO-Datenbank soll dies verdeutlichen.

Tab.1: Originalauszug aus der PLATO-Datenbank

RL	Aggr-Name	Aggr-Herst.	Aggr-Wirk.	VO	Kosten [EUR]
<b>Patient 09709209294420 (R): 23 Aggregate</b>				29	796,49
71	ZYPREXA	LILLY	Olanzapin	3	230,25

RL: Rote Liste

Aggr.-Name: Aggregat-Name

Aggr.-Herst.: Aggregat-Hersteller

Aggr.-Wirk.: Aggregat-Wirkstoff

VO: Anzahl der Verordnungen (Packungseinheiten)

EUR: Euro

## 3. Durchsicht der Daten

Abschließende Analyse der Daten bezüglich der in Kapitel 3.5 definierten interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen.

### 3.2 Studiendesign

Die Untersuchung ist eine nicht-randomisierte, retrospektive Datenanalyse ohne Vergleichsgruppe aus den pseudonymisierten Verordnungsdaten der Primärkassen und Ersatzkassen eines KV-Bezirktes (Südwürttemberg) des Bundeslandes Baden-Württemberg im Quartal I/03.

### 3.3 Datenerhebung

Die folgenden Fragestellungen sollten mit Hilfe der beschreibenden Statistik aus den vorliegenden Daten beantwortet werden.

1. Anzahl der vielverordnenden Ärzte.
2. Anzahl der insgesamt während des Quartals I/03 von den 50 meistverordnenden Ärzten für Allgemeinmedizin bei zu Lasten der GKV getätigten Verordnungen\*.
3. Anzahl aller zu Lasten der GKV getätigten Verordnungen\* pro vielverordnendem Arzt im untersuchten Quartal I/03.
4. Gesamtzahl der insgesamt ermittelten interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen (Definition siehe Kapitel 3.5).
5. Anzahl der ermittelten interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen pro Arzt.
6. Ermittelte interaktionsträchtige Arzneimittelkombinationen (siehe Definition Kapitel 3.5) über alle Ärzte betrachtet.
7. Interaktionsträchtige Arzneimittelkombinationen (siehe Definition Kapitel 3.5), die bei keinem der untersuchten polypragmatisch behandelten Patienten gefunden wurden.
8. Bezifferung des Gefährdungspotentials der Patienten durch interaktionsträchtige Arzneimittelkombinationen anhand des in Kapitel 3.7 definierten Klassifikationsschemas.

---

\* Verordnungen gezählt in Packungseinheiten

9. Anzahl aller Digitalis-Diuretika-Verordnungen, die konform den Leitlinien zur Therapie der Herzinsuffizienz erfolgten, und Anzahl aller Digitalis-Diuretika-Verordnungen, die nicht leitlinienkonform erfolgten (Definition siehe 3.6).
10. Wie oft waren die untersuchten Wirkstoffe, beziehungsweise Wirkstoffgruppen, in einer interaktionsträchtigen Arzneimittelkombination jeweils vertreten?
11. Anzahl der von den 50 untersuchten Ärzten für Allgemeinmedizin polypragmatisch behandelten Patienten insgesamt.
12. Anzahl der polypragmatisch behandelten Patienten pro untersuchtem Arzt.
13. Anzahl der interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen pro Arzt relativ zur Anzahl der polypragmatisch behandelten Patienten pro Arzt.
14. Anzahl der im Quartal I/03 von der Verordnung interaktionsträchtiger Arzneimittelkombinationen betroffenen Patienten im KV-Bezirk Südwürttemberg.
15. Gesamtzahl der einfach oder mehrfach von der Verordnung interaktions-trächtiger Arzneistoffkombinationen betroffenen Patienten pro untersuchtem Arzt.
16. Anteil der von der Verordnung interaktionsträchtiger Arzneimittelkombinationen betroffenen polypragmatisch behandelten Patienten pro Arzt relativ zur Gesamtzahl aller polypragmatisch behandelter Patienten pro Arzt.
17. Wie oft waren die untersuchten, polypragmatisch behandelten Patienten insgesamt jeweils von der Verordnung einer interaktionsträchtigen Arzneimittelkombination betroffen?
18. Einzelaufstellung: Anzahl der Patienten, die von der Verordnung von  $n$  ( $n = 1-24$ ) interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen betroffen sind pro untersuchtem Arzt

### 3.4 Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasst alle, bei einer Primärkasse oder Ersatzkasse versicherten, polypragmatisch behandelten Patienten, die im Zeitraum von Januar bis März 2003 ein, von einem im KV-Bezirk Südwürttemberg zugelassenen, vielverordnenden Arzt für Allgemeinmedizin (siehe vorne) ausgestelltes, Kassenrezept in einer baden-württembergischen Apotheke eingelöst haben, unabhängig von Alter und Geschlecht.

Bei der Erfassung des Verschreibungsverhaltens sind nicht nur die Patienten, sondern auch die ambulant behandelnden Ärzte für Allgemeinmedizin bzw. deren Praxen die Zielgruppe dieser Auswertung.

Da in Einzelpraxen und Praxismgemeinschaften alle behandelnden Ärzte eine eigene Kassenarzt Nummer erhalten, werden diese Verordnungen arztbezogen angezeigt und ausgewertet.

Nicht so bei Gemeinschaftspraxen, bei welchen nur eine Nummer pro Praxis vergeben wird. Somit erfolgte die Auswertung in diesem Fall praxisbezogen und wird wie *ein* Arzt gewertet.

### 3.5 Definition der zu untersuchenden interaktionsträchtigen Wirkstoffkombinationen

Selbstverständlich konnten bei der Auswahl der zu untersuchenden Interaktionen nicht alle in Deutschland zugelassenen Medikamente berücksichtigt werden. Die Auswahl fiel somit auf Wirkstoffe, die häufig in der allgemeinärztlichen Praxis verordnet werden (z.B. Herzglykoside, CSE-Hemmer, Calcium-Antagonisten oder Antibiotika) und solche Wirkstoffe, die zwar selten verordnet werden, deren Wechselwirkungen jedoch schwerwiegende klinische Folgen haben (z.B. HIV-Proteasen-Inhibitoren).

Keine Berücksichtigung fanden Interaktionen mit Impfstoffen, Narkotika, Lokalanästhetika und Hyposensibilisierungslösungen. Unberücksichtigt blieben außerdem Interaktionen, die durch zeitlich getrennte Einnahme (im Abstand von

mindestens 2 Stunden) der beiden Interaktionspartner verhindert werden können (z.B. Ca-Präparate und Doxycyclin) (siehe Kapitel 2.2).

Kein Gegenstand der Studie waren ferner homöopathische und anthroposophische Arzneimittel, sowie Individualrezepturen (PZN 9999011) und Zytostatikazubereitungen (PZN 9999092). Die beiden Letztgenannten deshalb, weil in der Datenbank nur eine generelle PZN für die Zubereitung allgemein vergeben wird, nicht jedoch die genaue Zusammensetzung hinterlegt wird.

Um sicherzustellen, dass es mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer zeitgleichen Einnahme beider untersuchter Interaktionspartner kommt, wurden in dieser Studie nur Interaktionen zwischen (1) zwei Dauermedikamenten, (2) einem Bedarfsmedikament und einem Dauermedikament oder (3) zwischen zwei Medikamenten, die zumindestens über die Dauer von einigen Tagen oder Wochen eingenommen werden, z.B. Makrolid-Antibiotika und Antihistaminika, berücksichtigt. Interaktionen zwischen zwei Bedarfsmedikamenten, die nur kurzzeitig eingenommen werden können, z.B. Diclofenac und Acetylsalicylsäure, wurden daher nicht untersucht. Als Dauermedikation wurde eine indikationsbezogene Einnahmedauer von mindestens 3 Monaten definiert. Dies kann man den Verordnungsdaten nicht immer eindeutig entnehmen.

Folgende tabellarisch aufgelistete, in einem Studienplan vorab festgelegte, 92 interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen waren Gegenstand der Studie. Die aufgeführten Arzneistoffe wurden nur in systemisch anzuwendenden Applikationsformen (Peroralia und Parenteralia, Suppositorien, sowie intranasal zu applizierende Sprays mit systemischer Wirkung, z.B. Imigran® nasal.), nicht dagegen in topischen Arzneiformen (Dermatika, Ophthalmika, in der Nase lokal wirkende Arzneiformen, sowie Klistiere) berücksichtigt. Untersucht wurden nur Interaktionskombinationen, deren klinische Relevanz laut ABDA-Datenbank bzw. IfAp-Index als schwerwiegend, mittelschwer oder geringfügig bewertet werden und/oder in den entsprechenden Fachinformationen bzw. in der Roten Liste 2003 erwähnt werden (siehe Kapitel 2.2). Dies sind Interaktionen, bei welchen mit wahrscheinlichem Zusammenhang in klinischen Studien oder Fallbe-

richtigen Interaktionen beschrieben wurden, oder Interaktionen bei Stoffen einer Stoffgruppe, für die eine Wechselwirkung nicht beschrieben ist, bei der aber aufgrund des gleichen Wirkungsmechanismus oder der Metabolisierung (Induktion, Hemmung) durch das gleiche CYP-Isoenzym eine Interaktion vermutet werden muss.

Nachfolgend werden die zu untersuchenden interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen in Tabellenform dargestellt. Die Tabelle besteht jeweils aus einem Kopf (Bereich oberhalb des grauen Balkens) und einem Rumpf (Bereich unterhalb des grauen Balkens). Im Kopf der Tabelle werden die Wirkstoffe, der in dieser Tabelle untersuchten Wirkstoffklasse, fortlaufend durchnummeriert. Im Rumpf der Tabelle wird dann - unter Bezugnahme auf diese Nummerierung - für die dort aufgelisteten Wirkstoffklassen gezeigt, mit welchen Wirkstoffen aus dem Tabellenkopf diese interagieren.

### 3.5.1 Mutterkornalkaloide

(ABDA-Datenbank 150, IfAp-Index 1/03, Rote Liste 2003, Fachinformation DHE-ratiopharm® November 2001)

<b>Mutterkornalkaloide</b>			
Ergotamin	1		
Methylergometrin	2		
Dihydroergotamin	3		
Methysergid	4		
Bromocriptin	5		
Dihydroergotoxin	6		
Cabergolin	7		
Metergolin	8		
<b>interagieren mit</b>		<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>
Betablocker	1,2,3,4	Verstärkte periphäre Vasokonstriktion In Einzelfällen	Additiver vasokonstriktiver Effekt
Acebutolol			
Atenolol			
Bisoprolol			

**Mutterkornalkaloide**

Ergotamin	1
Methylergometrin	2
Dihydroergotamin	3
Methysergid	4
Bromocriptin	5
Dihydroergotoxin	6
Cabergolin	7
Metergolin	8

<b>interagieren mit</b>		<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>
Bopindolol Bupranolol Carvedilol Celiprolol Mepindolol Metoprolol Nebivolol Nadolol Oxprenolol Penbutolol Propranolol Talinolol		Durchblutungsstörungen und Infarkte	
5HT1-Agonisten Sumatriptan Naratriptan Rizatriptan Zolmitriptan Almotriptan	1,2,3,4	Siehe oben	Siehe oben
HIV-Proteaseinhibitoren Saquinavir Ritonavir Indinavir Nelfinavir Amprenavir	1,2,3,4,5,6,7,8	Ergotismusgefahr	HIV-Proteasen-Inhibitoren hemmen CYP 3A4, 2D6 und 2C9
Immunsuppressiva Tacrolimus	1,5	Siehe oben	Siehe oben

**Mutterkornalkaloide**

Ergotamin	1
Methylergometrin	2
Dihydroergotamin	3
Methysergid	4
Bromocriptin	5
Dihydroergotoxin	6
Cabergolin	7
Metergolin	8

	<b>interagieren mit</b>	<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>
Makrolidantibiotika	1,2,3,5,7	Gefahr einer peripheren Vasokonstriktion	Makrolide hemmen das Cytochrom P 450 Iso- enzym 3A4
Erythromycin			
Clarithromycin			
Roxithromycin			
Azithromycin			
Josamycin			
Spiramycin			

### 3.5.2 Triptane

(ABDA-Datenbank 150, IfAp-Index 1/03, Rote Liste 2003, Fachinformation Imigran® Februar 2002)

<b>5HT1-Agonisten (Triptane)</b>				
	Sumatriptan	1		
	Naratriptan	2		
	Rizatriptan	3		
	Zolmitriptan	4		
	Almotriptan	5		
<b>interagieren mit</b>		<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>	
SSRI	Citalopram Fluoxetin Fluvoxamin Paroxetin Sertralin	1,3,4,5	Provokation des Serotonin-Syndroms	Additiver serotoninerger Effekt
MAO-Hemmer	Moclobemid Tranylcypromin	1,3,4	Provokation des Serotonin-Syndroms	Durch MAO-Hemmung verzögerter Abbau der Triptane.
H <sub>2</sub> -Antagonisten	Cimetidin	4	Verzögerte Ausscheidung der Triptane	Hemmung des Cytochrom-Isoenzym 1A2 durch diese Substanzen

### 3.5.3 Antihistaminika

(ABDA-Datenbank 150, IfAp-Index 1/03, Rote Liste 2003, Fachinformation Zolim® Februar 2000, Fachinformation Ketek® Juli 2002)

<b>Antihistaminika</b>			
	Clemastin	1	
	Dimenhydrinat	2	
	Dimetinden	3	
	Ketotifen	4	
	Meclozin	5	
	Promethazin	6	
	Diphenhydramin	7	
	Astemizol	8	
	Terfenadin	9	
	Loratadin	10	
	Fexofenadin	11	
	Cetirizin	12	
	Mizolastin	13	
<b>interagieren mit</b>		<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>
Makrolide	8,9,13	Gefahr lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen (Die Zunahme der Plasma-AUC hat eine QT-Zeit-Verlängerung zur Folge)	Die nebenstehend aufgelisteten Substanzen hemmen das Cytochrom P 450-Isoenzym 3A4.
	Erythromycin		
	Clarithromycin		
	Roxithromycin		
	Josamycin		
	Spiramycin		
	Telithromycin		
HIV-Proteasen-Inhibitoren		Siehe oben	Siehe oben
	Ritonavir	8,9,10,13	
	Amprenavir	8,9	
	Indinavir	8,9	
	Saquinavir	8,9,13	
	Nelfinavir	8,9,13	
	Efavirenz	8,9,13	
SSRI	8,9,13	Erhöhte Gefahr lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen (Torsades de pointes)	Addition der kardiotoxischen Effekte
	Fluoxetin		
	Paroxetin		

<b>Antihistaminika</b>			
	Clemastin	1	
	Dimenhydrinat	2	
	Dimetinden	3	
	Ketotifen	4	
	Meclozin	5	
	Promethazin	6	
	Diphenhydramin	7	
	Astemizol	8	
	Terfenadin	9	
	Loratadin	10	
	Fexofenadin	11	
	Cetirizin	12	
	Mizolastin	13	
<b>interagieren mit</b>		<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>
Antiarrhythmika	8,9,13	Siehe oben	Siehe oben
Amiodaron			
Chinidin			
Disopyramid			
Procainamid			
Sotalol			
Sulfonamide	8,9,13	Siehe oben	Siehe oben
Cotrimoxazol			
Gyrasehemmer		Siehe oben	Siehe oben
Gatifloxacin	8,9,13		
Moxifloxacin			
Trizyklische Antidepressiva	8,9,13	Siehe oben	Siehe oben
Amitriptylin			
Amitriptylinoxid			
Clomipramin			
Desipramin			
Dosulepin			
Doxepin			
Imipramin			
Lofepramin			
Maprotilin			
Nortriptylin			
Opipramol			
Trimipramin			

<b>Antihistaminika</b>				
	Clemastin	1		
	Dimenhydrinat	2		
	Dimetinden	3		
	Ketotifen	4		
	Meclozin	5		
	Promethazin	6		
	Diphenhydramin	7		
	Astemizol	8		
	Terfenadin	9		
	Loratadin	10		
	Fexofenadin	11		
	Cetirizin	12		
	Mizolastin	13		
<b>interagieren mit</b>			<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>
Neuroleptika		8,9,13	Siehe oben	Siehe oben
	Chlorpromazin			
	Droperidol			
	Haloperidol			
	Pimozid			
	Thioridazin			
Antiparkinson-Medikamente		8,9,13	Siehe oben	Siehe oben
	Amantadin			
	Budipin			

### 3.5.4 H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten

(ABDA-Datenbank 150, IfAP-Index 1/03, Rote Liste 2003, Fachinformation H<sub>2</sub>-Blocker-ratiopharm® Juni 2001)

<b>H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten</b>				
	Cimetidin	1		
	Ranitidin	2		
	Famotidin	3		
	Nizatidin	4		
	Roxatidin	5		
		<b>interagieren mit</b>	<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>
Trizyklische Antidepressiva		1	Enzymhemmung durch verzögerte Metabolisierung dieser Substanzen. Es kann somit zu verstärkten Wirkungen oder Nebenwirkungen kommen.	Cimetidin bindet über einen Imidazolring an Cytochrom P-Enzyme, vor allem an CYP 1A2 und CYP 3A4. Ranitidin bindet jedoch mit viel geringerer Affinität
	Amitriptylin			
	Amitriptylinoxid			
	Clomipramin			
	Desipramin			
	Dibenzepin			
	Dosulepin			
	Doxepin			
	Imipramin			
	Lofepramin			
	Nortriptylin			
	Opipramol			
	Trimipramin			
Antiepileptika			Siehe oben	Siehe oben
	Carbamazepin	1		
	Phenytoin	1,2		
Antiarrhythmika		1	Siehe oben	Siehe oben
	Propafenon			
	Flecainid			
	Mexiletin			
	Chinidin			
Immunsuppressiva		1	Siehe oben	Siehe oben
	Tacrolimus			

<b>H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten</b>			
	Cimetidin	1	
	Ranitidin	2	
	Famotidin	3	
	Nizatidin	4	
	Roxatidin	5	
<b>interagieren mit</b>		<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>
Opioide		1	Siehe oben
Alfentanil			
Codein			
Dihydrocodein			
Fentanyl			
Hydrocodon			
Hydromorphon			
Levomethadon			
Methadon			
Morphin			
Oxycodon			
Pethidin			
Xanthinderivate		1,2	Siehe oben
Theophyllin			
Biguanide		1	Laktazidosegefahr
Metformin			Kompetitive Hemmung der tubulären Sekretion von Metformin

### 3.5.5 Ciclosporin

(IfAp Index 1/03, Rote Liste 2003, Fachinformation Sandimmun® August 2000)

<b>Ciclosporin</b>		
Ciclosporin		
<b>interagiert mit</b>	<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>
Immunsuppressiva Tacrolimus Mycophenolat Mofetil Azathioprin Methotrexat Cyclophosphamid	Erhöhte Infektanfälligkeit und mögliche Bildung von malignen Lymphomen	Übermäßige Immunsuppression

### 3.5.6 Monoaminoxidasehemmer

(ABDA-Datenbank 150, IfAp-Index 1/03, Rote Liste 2003, Fachinformation Jatrosom® Dezember 2000, Aurorix® Juli 2002, Fachinformation Antiparkin® Januar 2002)

<b>MAO-Hemmer</b>			
	Moclobemid	1	
	Selegilin	2	
	Tranylcypromin	3	
<b>interagieren mit</b>	<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>	
SSRI/NARI Citalopram Clomipramin Fluoxetin Fluvoxamin Paroxetin Sertralin Venlafaxin	1,2,3	Provokation eines Serotoninsyndroms	Überstimulation der Serotonin-Rezeptoren im ZNS
MAO-Hemmer Selegilin	3	Provokation eines Serotoninsyndroms	Gleichzeitige Hemmung von MAO A und MAO B
Trizyklische Antidepressiva Amitriptylin Amitriptylinoxid Desipramin Dosulepin Doxepin Imipramin Lofepramin Maprotilin Nortriptylin Opipramol Trimipramin	2,3	Gefahr eines Serotonin-Syndroms	Synergistische Wirkung

<b>MAO-Hemmer</b>			
	Moclobemid	1	
	Selegilin	2	
	Tranlylcypromin	3	
<b>interagieren mit</b>		<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>
Opioide		1,2,3	Blutdruckabsenkung und Atemdepression
	Alfentanil		Diese Opioide erhöhen die Serotoninkonzentration im ZNS
	Codein		
	Dihydrocodein		
	Fentanyl		
	Hydrocodon		
	Hydromorphon		
	Levomethadon		
	Methadon		
	Morphin		
	Oxycodon		
	Pethidin		
	Tilidin		
	Tramadol		

### 3.5.7 Fibrate

(ABDA-Datenbank 150, IfAp-Index 1/03, Rote Liste 2003, Fachinformation Fenofibrat-ratiopharm® August 2000, Fachinformation Lipanthyl® April 2001)

<b>Fibrinsäurederivate</b>			
Bezafibrat	1		
Clofibrat	2		
Fenofibrat	3		
Gemfibrozil	4		
<b>interagieren mit</b>	<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>	
Orale Antikoagulantien Phenprocoumon Warfarin	1,2,3,4	Erhöhte Blutungsgefahr	Fibrate verstärken möglicherweise die hemmende Wirkung auf die Vitamin K- abhängige Gerinnungsfaktor- Synthese.
CSE-Hemmer Atorvastatin Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Simvastatin	1,2,3,4	Erhöhte Inzidenz für Myopathie und Rhabdomyolyse mit Nierenversagen	Additiver Effekt
Sulfonylharnstoffe Glibenclamid Glibornurid Gliclazid Glimepirid Gliquidon Glisoxepid Glipizid Tolbutamid	1,2,3,4	Hypoglykämie- gefahr	Möglicherweise Hemmung des oxidativen Abbaus. Verdrängung der Sulfonylharnstoffe aus der Plasma- proteinbindung.

### 3.5.8 Allopurinol

(ABDA-Datenbank 150, IfAp-Index 1/03, Fachinformation Imurek® November 2001, Fachinformation Zyloric® Dezember 2001)

<b>Allopurinol</b>		
Allopurinol		
<b>interagiert mit</b>	<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>
Oralen Antikoagulantien Phenprocoumon Warfarin	Erhöhte Blutungsneigung	Allopurinol hemmt den Metabolismus von Phenprocoumon in der Leber
Purinanaloga Azathioprin Mercaptopurin	Verstärkte Purinwirkung; Blutbild- veränderungen	Allopurinol hemmt kompetitiv die Xanthinoxidase, die für den First-Pass-Mechanismus von Mercaptopurin zur inaktiven 6-Thioharnsäure verantwortlich ist. Die Mercaptopurin-Plasmakonzentration kann bis zu 500% erhöht sein.

### 3.5.9 Amiodaron

(IfAp-Index 1/03, Rote Liste 2003, Fachinformation Cordarex® Juli 2002)

<b>Antiarrhythmika</b>			
	Amiodaron		
	<b>interagieren mit</b>	<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>
Orale Antikoagulantien	Phenprocoumon Warfarin	Erhöhtes Blutungsrisiko	Amiodaron hemmt CYP 3A4
Herzglykoside	Digoxin Digitoxin Acetyldigoxin Methyldigoxin	Exzessive Bradykardie und AV-Überleitungsstörungen	Synergistische Wirkung beider Substanzen
Betablocker	Acebutolol Atenolol Bisoprolol Bopindolol Bupranolol Carvedilol Celiprolol Mepindolol Metoprolol Nebivolol Nadolol Oxprenolol Penbutolol Propranolol Talinolol	AV-Überleitungsstörungen und Bradykardie	Additiver kardio-depressiver Effekt
Hydantoine	Phenytoin	Gefahr der Phenytoin-Überdosierung	Amiodaron hemmt CYP 3A4
Antiparkinson-Medikamente	Amantadin Budipin	Erhöhe Gefahr lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen (Torsades de pointes)	Addition der kardiotoxischen Effekte (QT-Zeit-Verlängerung)

<b>Antiarrhythmika</b>			
	Amiodaron		
	<b>interagieren mit</b>	<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>
Neuroleptika	Chlorpromazin Droperidol Haloperidol Pimozid Thioridazin	Siehe oben	Siehe oben
Trizyklische Antidepressiva	Amitriptylin Amitriptylinoxid Clomipramin Desipramin Dosulepin Doxepin Imipramin Lofepramin Maprotilin Nortriptylin Opipramol Trimipramin	Siehe oben	Siehe oben

**3.5.10 Orale Antikoagulantien**

(ABDA-Datenbank 150, IfAp-Index 1/03, Rote Liste 2003, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2002, Fachinformation Marcumar ® August 2001)

<b>Orale Antikoagulantien</b>			
	Phenprocoumon Warfarin		
<b>interagieren mit</b>	<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>	
Salicylate Acetylsalicylsäure	Erhöhte Blutungsgefahr	Die gerinnungshemmende Wirkung der Antikoagulantien kann verstärkt werden.	
Sulfonamide Cotrimoxazol	Erhöhte Blutungsgefahr	Sulfonamide hemmen das Cytochrom P 450-Isoenzym 2C9.	
Antiöstrogene Tamoxifen Clomifen	Erhöhte Blutungsgefahr	Mechanismus unbekannt	
Hydantoine Phenytoin	Gefahr der Phenytoinintoxikation, sowie verminderte Blutgerinnungshemmende Wirkung	Phenytoin induziert CYP 1A2 und 3A4. Sowie Hemmung des Phenytoin-Metabolismus durch die Antikoagulantien.	
Hypericum perforatum	Verminderte Wirkung der betroffenen Substanzen	Die Inhaltsstoffe von Hypericum perforatum induzieren CYP 3A4.	

**3.5.11 CSE-Hemmer**

(ABDA-Datenbank 150, IfAp-Index 1/03, Rote Liste 2003, Fachinformation Sor-tis® Juli 2002, Fachinformation Denan® Juni 2002, Fachinformation Mevina-cor® Mai 2002, Fachinformation Pravasin® protect August 2001)

<b>CSE-Hemmer</b>			
Lovastatin	1		
Simvastatin	2		
Pravastatin	3		
Fluvastatin	4		
Atorvastatin	5		
<b>interagieren mit</b>		<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>
Immunsuppressiva Ciclosporin	1,2,3,4,5	Erhöhte Inzidenz von Myopathie und Rhabdomyolyse mit Nierenversagen	Hemmung des Cytochrom P 450-Isoenzym 3A4
Makrolidantibiotika Azithromycin Clarithromycin Erythromycin Telithromycin	1,2,5		
Herzglykoside Digoxin β-Acetyldigoxin β-Methyldigoxin	2,5	Erhöhte Plasmakonzentration der Herzglykoside	Hemmung der intestinalen Sekretion der Herzglykoside durch das p-Glykoprotein.
Antiarrhythmika Amiodaron	1,2,5	Erhöhte Inzidenz von Myopathie und Nierenversagen	Hemmung des Cytochrom P 450-Isoenzym 3A4 durch Amiodaron
Ca-Antagonisten Diltiazem Verapamil	1,2,5	Erhöhte Inzidenz von Myopathie und Nierenversagen	Hemmung des Cytochrom P 450-Isoenzym 3A4 durch Calcium-Antagonisten

**3.5.12 Makrolide**

(ABDA-Datenbank 150, IfAp-Index 1/03, Rote Liste 2003, Fachinformation Rulid® Juli 2001, Fachinformation Ketek® Juli 2002)

<b>Makrolide</b>			
<b>interagieren mit</b>		<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>
Erythromycin	1		
Clarithromycin	2		
Roxithromycin	3		
Azithromycin	4		
Josamycin	5		
Spiramycin	6		
Telithromycin	7		
Herzglykoside Digoxin β-Acetyldigoxin β-Methyldigoxin	1,2,3,4,5,6,7	Gefahr einer Digitalis-Intoxikation	Schädigung des Darmbakteriums Eubacterium lentum
Xanthinderivate Theophyllin	1,2,3,4,5	Gefahr der Theophyllin-Intoxikation	Makrolide hemmen das Cytochrom P-Isoenzym 3A4
Immunsuppressiva Ciclosporin	1,2,4,5,7	Erhöhte Toxizität	Siehe oben
Antiepileptika Carbamazepin Valproinsäure	1,2,5 1	Wirkungsverstärkung	Siehe oben
Neuroleptika Quetiapin	1,2,6,7	Verstärkte Nebenwirkungen	Siehe oben
Pimozid Chlorpromazin Droperidol Haloperidol Thioridazin	1,2,3,4,5,6 1,2 1,2 1,2 1,2 1,2	Erhöhte Gefahr lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen (Torsades de pointes)	Addition der kardiotoxischen Effekte (Verlängerung der QT-Zeit)

<b>Makrolide</b>			
Erythromycin	1		
Clarithromycin	2		
Roxithromycin	3		
Azithromycin	4		
Josamycin	5		
Spiramycin	6		
Telithromycin	7		
<b>interagieren mit</b>		<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>
Trizyklische Antidepressiva	1,2,6,7	Siehe oben	Siehe oben
Amitriptylin			
Amitriptylinoxid			
Clomipramin			
Desipramin			
Dosulepin			
Doxepin			
Imipramin			
Lofepramin			
Maprotilin			
Nortriptylin			
Opipramol			
Trimipramin			
SSRI	1,2,6,7	Siehe oben	Siehe oben
Fluoxetin			
Paroxetin			
Antiarrhythmika	1,2,6	Siehe oben	Siehe oben
Amiodaron			
Chinidin			
Disopyramid			
Procainamid			
Sotalol			
Antiparkinson-Medikamente	1,2,6,7	Siehe oben	Siehe oben
Amantadin			
Budipin			

**3.5.13 Cotrimoxazol**

(ABDA-Datenbank 150, IfAp-Index 1/03, Rote Liste 2003, Fachinformation Bac-trim® Februar 1998, Fachinformation Bactoreduct® Juli 2002)

<b>Cotrimoxazol</b>			
Trimethoprim/Sulfamethoxazol			
<b>interagiert mit</b>	<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>	
Hydantoine Phenytoin	Verstärkte Phenytoin-Wirkung	Sulfamethoxazol hemmt CYP 2C8 und 2C9	
Zytostatika Methotrexat	Erhöhte Toxizität	Additive Hemmung der Dihydrofolsäure- Reduktase. Zusätzlich wirken beide Substanzen blutbildschädigend. Sulfonamide erhöhen den Methotrexat-Plasmaspiegel	
Immunsuppressiva Ciclosporin	Reversible Ver- schlechterung der Nierenfunktion	Additiver nephrotoxischer Effekt	
Antiarrhythmika Amiodaron Chinidin Disopyramid Procainamid Sotalol	Erhöhte Gefahr lebensbe- drohlicher Herzrhythmus- störungen	Additive Verstärkung kardiotoxischer Effekte (Beide Interaktionspartner verlängern die QT-Zeit)	
Trizyklische Antidepressiva Amitriptylin Amitriptylinoxid Clomipramin Desipramin Dosulepin Doxepin Imipramin Lofepramin Maprotilin Nortriptylin Opipramol Trimipramin	Siehe oben	Siehe oben	

<b>Cotrimoxazol</b>		
Trimethoprim/Sulfamethoxazol		
<b>interagiert mit</b>	<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>
Neuroleptika Pimozid Chlorpromazin Droperidol Haloperidol Thioridazin	Siehe oben	Siehe oben
SSRI Fluoxetin Paroxetin	Siehe oben	Siehe oben
Antiparkinson-Medikamente Amantadin Budipin	Siehe oben	Siehe oben
Purinantagonisten Azathioprin	Schwere hämato- logische Verände- rungen	Widersprüchliche Aussagen

**3.5.14 Gyrasehemmer**

(IfAp-Index 1/03, Rote Liste 2003, Fachinformation Avalox® Mai 2002, Fachinformation Ciprobay® Dezember 2001)

<b>Gyrasehemmer</b>			
Ciprofloxacin	1		
Enoxacin	2		
Fleroxacin	3		
Gatifloxacin	4		
Levofloxacin	5		
Moxifloxacin	6		
Norfloxacin	7		
Ofloxacin	8		
Pefloxacin	9		
<b>interagieren mit</b>		<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>
Antiarrhythmika Amiodaron Chinidin Disopyramid Flecainid Procainamid Sotalol	4,6	Erhöhte Gefahr lebensbedrohlicher Herzrhythmus-Störungen	Additive Verstärkung kardiotoxischer Effekte. (Beide Interaktionspartner verlängern die QT-Zeit)
Antiparkinson-Medikamente Amantadin Budipin	4,6	Siehe oben	Siehe oben
Trizyklische Antidepressiva Amitriptylin Amitriptylinoxid Clomipramin Desipramin Dosulepin Doxepin Imipramin Lofepramin Maprotilin Nortriptylin Opipramol Trimipramin	4,6	Siehe oben	Siehe oben

<b>Gyrasehemmer</b>			
	Ciprofloxacin	1	
	Enoxacin	2	
	Fleroxacin	3	
	Gatifloxacin	4	
	Levofloxacin	5	
	Moxifloxacin	6	
	Norfloxacin	7	
	Ofloxacin	8	
	Pefloxacin	9	
<b>interagieren mit</b>		<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>
Neuroleptika		4,6	Siehe oben
	Pimozid		
	Chlorpromazin		
	Droperidol		
	Haloperidol		
	Thioridazin		
SSRI		4,6	Siehe oben
	Fluoxetin		
	Paroxetin		

**3.5.15 Xanthinderivate**

(ABDA-Datenbank 150, IfAp-Index 1/03, Rote Liste 2003, Fachinformation Theophyllin retard-ratiopharm® Februar 2000)

<b>Xanthinderivate</b>		
Theophyllin		
<b>interagieren mit</b>	<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>
Gyrasehemmer Ciprofloxacin Fleroxacin Levofloxacin Norfloxacin Ofloxacin Pefloxacin	Zusammen mit nebenstehenden Medikamenten kann es zu verzögertem Theophyllin-Abbau und/oder Erhöhung des Theophyllin-Plasmaspiegels mit einer Überdosierungsgefahr und vermehrtem Nebenwirkungsrisiko kommen.	Diese Substanzen hemmen das Cytochrom P 450-Isoenzym 1A2.
SSRI Fluvoxamin	Siehe oben	Siehe oben
Antiarrhythmika Mexiletin Propranolol Propafenon	Erhöhte Theophyllin-Spiegel	Diese Substanzen vermindern die Theophyllin-clearance
Antiepileptika Phenobarbital Phenytoin Primidon	Nebenstehende Substanzen führen zu beschleunigtem Theophyllin-Abbau	Diese Wirkstoffe induzieren die Cytochrom P450-Isoenzyme 1A2 und 3A4

**3.5.16 Johanniskraut-Extrakt**

(ABDA-Datenbank 150, IfAp-Index 1/03, Rote Liste 2003, Fachinformation Johanniskraut-ratiopharm® Juni 2001, Fachinformation Jarsin® Mai 2002, Fachinformation Prograf® Juli 1998)

<b>Johanniskraut-Präparate</b>		
Hypericum perforatum Herba Hyperici Extrakt		
<b>interagieren mit</b>	<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>
Immunsuppressiva Ciclosporin Tacrolimus	Verminderte Wirkung der betroffenen Substanzen	Die Inhaltsstoffe von Hypericum perforatum induzieren das Cyto- chrom-Isoenzym 3A4
Trizyklische Antidepressiva Amitriptylin Amitriptylinoxid Clomipramin Desipramin Dibenzepin Dosulepin Doxepin Imipramin Lofepramin Nortriptylin Opipramol Trimipramin	Siehe oben	Siehe oben
Xanthinderivate Theophyllin	Siehe oben	Siehe oben
SSRI/NARI Citalopram Clomipramin Fluoxetin Fluvoxamin Paroxetin Sertralin Trazodon Venlafaxin	Provokation des Serotonin- Syndroms	Additiver Effekt. Die Inhaltsstoffe von Hypericum perforatum hemmen die Serotonin- Aufnahme.

### 3.5.17 Calcium-Antagonisten

(IfAp-Index 1/03, Rote Liste 2003, Fachinformation Isoptin® Januar 2002, Fachinformation Dilzem® August 2001, Fachinformation Cordarex® Juli 2002)

<b>Ca-Antagonisten</b>			
Diltiazem	1		
Gallopamil	2		
Verapamil	3		
<b>interagieren mit</b>		<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>
Betablocker	1,2,3	AV-Block, Bradykardie, Hypotonie, Herzinsuffizienz	Additive kardiodepressive Wirkung
Acebutolol			
Atenolol			
Bisoprolol			
Bopindolol			
Bupranolol			
Carvedilol			
Celiprolol			
Mepindolol			
Metoprolol			
Nebivolol			
Nadolol			
Oxprenolol			
Penbutolol			
Propranolol			
Talinolol			
Antiarrhythmika		Siehe oben	Siehe oben
Amiodaron	1,2,3		
Chinidin	2,3		
Antiepileptika	1,2,3	Carbamazepin- Überdosierung	Hemmung von CYP 3A4 durch Ca-Antagonisten
Carbamazepin			
Phenytoin		Verminderte Wirkung der Ca-Antagonisten	Hydantoine induzieren CYP 3A4
Primidon			
Herzglykoside	1,2,3	Erhöhte Digoxin- Plasmaspiegel Verstärkte Wirkung der Herzglykoside	Hemmung der biliären und renalen Sekretion der Herzglykoside
Digoxin			
β-Acetyldigoxin			
β-Methyldigoxin			

**3.5.18 Paracetamol**

(IfAp-Index 1/03, Rote Liste 2003, Fachinformation Paracetamol-ratiopharm® Januar 2001)

<b>Paracetamol</b>		
Paracetamol		
<b>Interagiert mit</b>	<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>
Antiepileptika Carbamazepin Phenytoin Primidon Phenobarbital	Möglicherweise verminderte therapeutische Wirkung bei gleichzeitig verstärkter lebertoxischer Wirkung	Nebenstehende Antiepileptika hemmen Cytochrom P450-Isoenzyme v.a. CYP 3A4. Unter einer Dauertherapie mit enzyminduzierenden Substanzen wird Paracetamol wahrscheinlich verstärkt durch CYP450-abhängige Enzyme metabolisiert. Dadurch verminderte Bioverfügbarkeit bei gleichzeitig erhöhten Plasmaspiegeln des toxischen N-Acetyl-p-benzochinonimin.

**3.5.19 Herzglykoside**

(ABDA-Datenbank 150, IfAp-Index 1/03, Rote Liste 2003, Fachinformation Novodigal® September 1996, Fachinformation Lanitop® Dezember 2001, Fachinformation Lanicor® Juni 2000)

<b>Herzglykoside</b>			
Strophantin	1		
Digoxin	2		
β-Acetyldigoxin	3		
β-Methyldigoxin	4		
Digitoxin	5		
<b>interagieren mit</b>		<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>
Kaliuretische Diuretika Bumetanid Chlortalidon Furosemid Hydrochlorothiazid Mefrusid Piretanid Torasemid Xipamid	1,2,3,4,5	Verstärkte Wirkung der Herzglykoside	Vermehrte Kaliumausscheidung
Laxanzien Bisacodyl Natriumpicosulfat Phenolphthalein Anthrachinone Oleum Ricini Natrium sulfuricum Magnesium sulfuricum Lactulose	1,2,3,4,5	Siehe oben	Siehe oben
Antiarrhythmika Amiodaron Chinidin Propafenon	2,3,4,5 2,3,4,5 2,3,4	Verstärkte Wirkung der Herzglykoside	Amiodaron vermindert die renale als auch die nicht-renale Clearance der Herzglykoside. Außerdem haben beide Substanzen eine synergistische kardiale Wirkung

### 3.5.20 HIV-Proteasen-Inhibitoren

(ABDA-Datenbank 150, Rote-Liste 2003, Fachinformation Crixivan® Mai 2000, Fachinformation Invirase® November 1999, Fachinformation Norvir® November 1999, Fachinformation Viracept® Dezember 1999)

<b>HIV-Proteasen-Inhibitoren</b>			
Saquinavir	1		
Ritonavir	2		
Indinavir	3		
Nelfinavir	4		
Amprenavir	5		
Efavirenz	6		
<b>interagieren mit</b>	<b>Folge</b>	<b>Ursache</b>	
Johanniskraut-Präparate	1,2,3,4,5	Verminderte Wirkung der HIV-Proteasen-Inhibitoren	Die Inhaltsstoffe von <i>Hypericum perforatum</i> induzieren CYP 3A4
CSE-Hemmer Lovastatin Simvastatin Atorvastatin	2,3,4,5	Erhöhte Inzidenz von Myopathie und Nierenversagen	HIV-Proteasen-Inhibitoren hemmen CYP 3A4

### 3.6 Definition der leitlinienkonformen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

Die Kombinationstherapie mit Diuretika (Thiazide und/oder Schleifendiuretika) und Herzglykosiden kann auch im Rahmen einer leitliniengerechten Therapie erfolgen. Daher sollen in nachfolgender Tabelle 1 die Therapie-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung dargestellt werden. Diese wurden ausgewählt, weil sie zum Studienzeitpunkt aktuell und für jeden Arzt leicht zugänglich waren.

**Tab. 1: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (Stand 5/01)**

Medikament	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer	Indiziert	Indiziert	indiziert	indiziert
β-Blocker (ohne ISA)	nach Myokardinfarkt bei Hypertonie	Indiziert*	indiziert*	indiziert*
Diuretika				
Thiazide	bei Hypertonie	bei Flüssigkeitsretention	indiziert und zur Potenzierung der Schleifendiuretika-Wirkung	indiziert und zur Potenzierung der Schleifendiuretika-Wirkung
Schleifendiuretika	-	bei Flüssigkeitsretention	indiziert	indiziert
Aldosteron Antagonisten (Spironolacton)	-	bei persistierender Hypokaliämie	indiziert	indiziert
Herzglykoside	bei tachysystolischem Vorhofflimmern	bei tachysystolischem Vorhofflimmern, bei persistierenden Symptomen unter ACE-Hemmer und Diuretika	indiziert	indiziert
AT <sub>1</sub> -Rezeptor-Blocker	-	bei ACE-Hemmer NW	bei ACE-Hemmer NW	bei ACE-Hemmer NW

Hieraus abgeleitet wurden die in Tabelle 2 dargestellten Beurteilungskriterien definiert.

**Tab. 2: Kriterien für die Beurteilung der leitliniengerechten Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.**

**Beurteilung der Therapie    Therapie**

Leitlinienkonform:                    Diuretika\* und Herzglykoside zusammen mit ACE-Hemmern oder AT<sub>1</sub>-Rezeptorenblocker.

Nicht leitlinienkonform:            Diuretika\* und Herzglykoside ohne ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Rezeptorenblocker und Beta-Rezeptorenblocker.

Nicht beurteilbare  
Leitlinienkonformität:  
(Aufgrund mangelnder  
Kenntnis der Diagnose und  
ev. Begleiterkrankungen)

Diuretika\* und Herzglykoside zusammen mit Beta-Rezeptorenblocker aber ohne ACE-Hemmer oder AT<sub>1</sub>-Rezeptorenblocker.

\*Thiazide oder Schleifendiuretika, aber keine Kaliumsparer.

**3.7 Definition des Klassifikationsschemas zur Bezifferung des Gefährdungspotentials von interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen**

- (1) Die Kombination ist kontraindiziert, sie sollte unterbleiben.
- (2) Alternative Wirkstoffe stehen zur Verfügung. Dieses Interaktionsrisiko kann vermieden werden.
- (3) Eine Risiko–Nutzen–Abwägung ist notwendig. Gegebenenfalls muss eine engmaschige Kontrolle der entsprechenden Parameter (z.B. INR-Wert oder Blutplasmakonzentration) erfolgen.

- (4) Die Therapie mit der entsprechenden interaktionsträchtigen Arzneimittelkombination ist aufgrund der vorliegenden Erkrankung und oder anerkannter Therapiegrundsätze, beziehungsweise eventuell vorliegender Begleiterkrankungen, kaum vermeidbar. Auch hier ist die Kontrolle der entsprechenden Parameter notwendig.
- (5) Nicht beurteilbar aufgrund mangelnder Kenntnis der Diagnose und eventueller Begleiterkrankungen

## 4 Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden Untersuchungen zum Verschreibungsverhalten von niedergelassenen Ärzten für Allgemeinmedizin bei polypragmatisch behandelten Patienten durchgeführt. Statistische Grundlage hierfür sind die zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordneten Medikamente im Quartal I/03, im KV-Bezirk Südwürttemberg.

Die gestellten Fragen können wie folgt beantwortet werden:

### 1. Anzahl der vielverordnenden Ärzte.

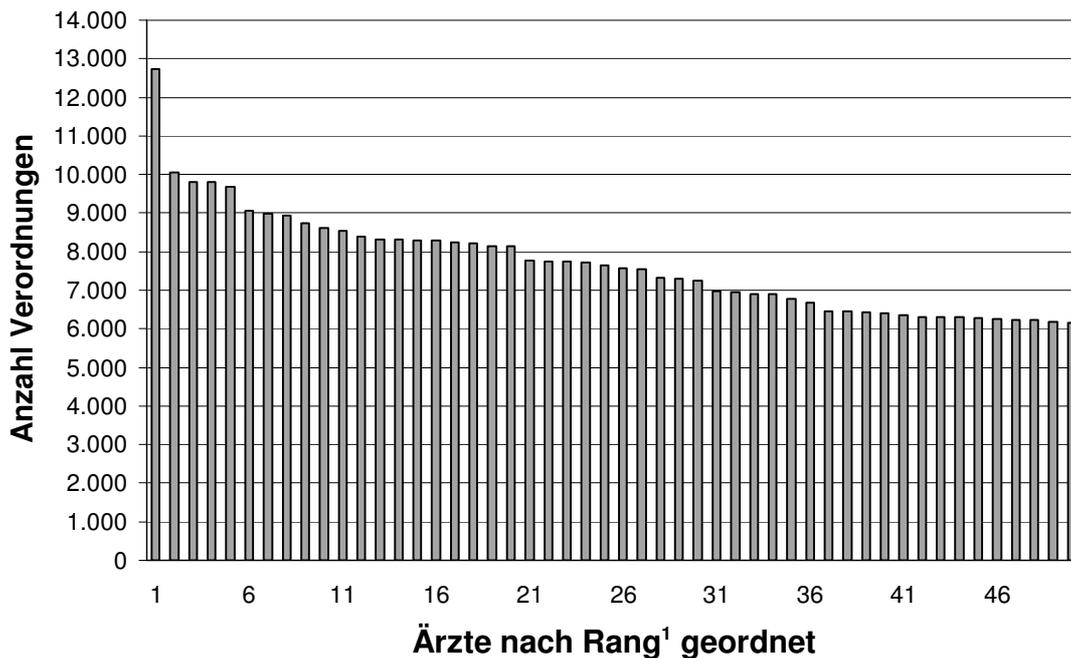
Die Untersuchung wurde an den 50 meistverordnenden der insgesamt 1457 im Kassenbezirk Südwürttemberg zugelassenen Ärzte für Allgemeinmedizin durchgeführt.

### 2. Anzahl der insgesamt während des Quartals I/03 von den 50 meistverordnenden Ärzten für Allgemeinmedizin zu Lasten der GKV getätigten Verordnungen.

Im Untersuchungszeitraum wurden von diesen Ärzten insgesamt 384428 Packungseinheiten bei allen von ihnen behandelten Patienten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet.

### 3. Anzahl aller zu Lasten der GKV getätigten Verordnungen pro vielverordnendem Arzt im untersuchten Quartal I/03.

Die Anzahl der Verordnungen pro Arzt wird nachfolgend in Abbildung 1 dargestellt. Die Ärzte werden in dieser Abbildung und in allen nachfolgenden Tabellen und Abbildungen nach der Anzahl ihrer Verordnungen (zu Lasten der GKV) im Quartal I/03 absteigend geordnet und aufgelistet. Das bedeutet, Rang 1 ist der Arzt mit den meisten Verordnungen im Untersuchungszeitraum.



**Abb. 1: Anzahl aller zu Lasten der GKV getätigten Verordnungen pro vielverordnendem Arzt im untersuchten Quartal I/03**

<sup>1</sup> Die Ärzte werden nach der Anzahl ihrer Verordnungen (zu Lasten der GKV) im Quartal I/03 absteigend geordnet und aufgelistet. Das bedeutet, Rang 1 ist der Arzt mit den meisten Verordnungen im Untersuchungszeitraum.

#### **4. Gesamtzahl der insgesamt ermittelten interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen (Definition siehe Kapitel 3.5).**

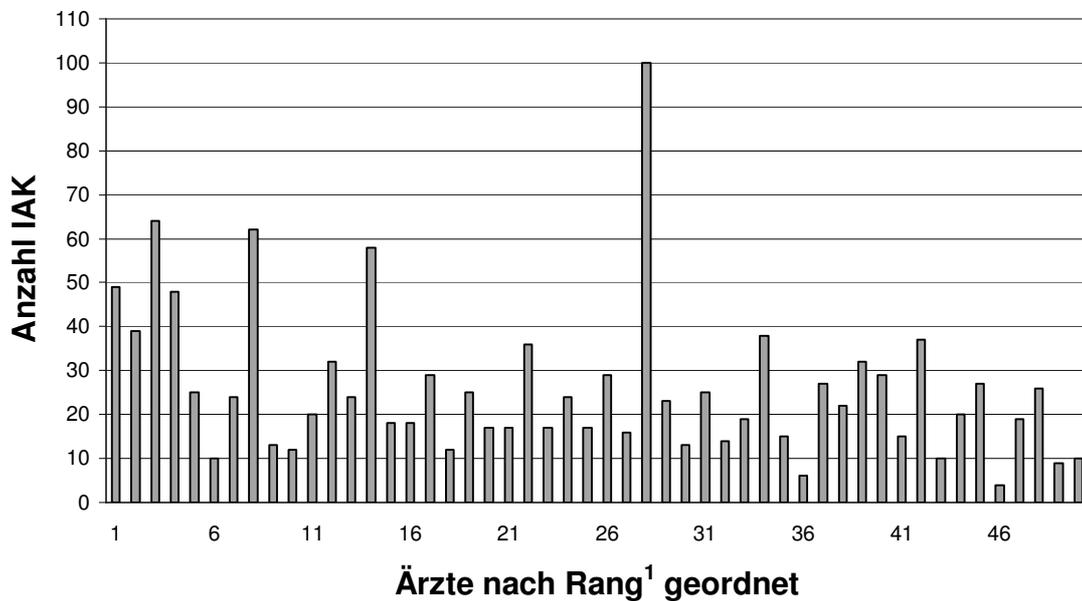
Insgesamt konnten 1295 interaktionsträchtige Arzneistoffkombinationen ermittelt werden.

#### **5. Anzahl der ermittelten interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen pro Arzt.**

Die meisten interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen (n=100) wurden von Arzt Nr. 28 verordnet. Auf Platz 2 bis 5 folgen die Ärzte Nr. 3, 8, 14 und 1 mit je 64, 62, 58 und 49 Interaktionspaaren. Die Ärzte mit den wenigsten interaktionsträchtigen Interaktionskombinationen waren die Nr. 46, 36, 49, 6, 43 und

50, mit jeweils nur 4, 6, 9 und 10 Interaktionspaaren. Wobei bei 3 Ärzten (Nr. 6, 43 und 50) je 10 Interaktionspaare, allerdings bei stark unterschiedlichem Gesamtverordnungsvolumen, gefunden wurden.

Der Übersichtstabelle am Ende des Kapitels (Tabelle 7) kann die genaue Anzahl der je Arzt ermittelten interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen entnommen werden. In nachfolgender Abbildung 2 ist der Sachverhalt graphisch dargestellt. Dabei ist zu beachten, dass die Ärzte auch in dieser Abbildung – wie in allen Abbildungen - nach der Anzahl ihrer Verordnungen insgesamt (zu Lasten der GKV) im Quartal I/03 absteigend geordnet dargestellt sind – und nicht geordnet nach der Anzahl gefundener interaktionsträchtiger Arzneimittelkombinationen. Als Nebeneffekt zeigt die Übersicht, dass die Balken nicht – wie man vielleicht erwarten könnte – klar von links nach rechts (d.h. von den vielverordnenden Ärzten zu den weniger verordnenden hin) abnehmen. Ob nun viel verordnende Ärzte *überproportional* viele interaktionsträchtige Arzneimittelkombinationen verordnen, im Vergleich zu ihren weniger verordnenden Kollegen, wird ausführlich unter Punkt 15 besprochen.



**Abb. 2: Anzahl der interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen pro Arzt. IAK = interaktionsträchtige Arzneimittelkombinationen**

<sup>1</sup> Die Ärzte werden nach der Anzahl ihrer Verordnungen (zu Lasten der GKV) im Quartal I/03 absteigend geordnet und aufgelistet. Das bedeutet, Rang 1 ist der Arzt mit den meisten Verordnungen im Untersuchungszeitraum.

## **6. Ermittelte interaktionsträchtige Arzneimittelkombinationen (siehe Definition 3.5) über alle Ärzte betrachtet.**

Die nachfolgend in Tabelle 1 aufgelisteten 71 interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen konnten ermittelt werden.

**Tab.1: Ermittelte Interaktionsträchtige Arzneimittelkombinationen - über alle Ärzte betrachtet – absolut und in Prozent, bezogen auf die Gesamtzahl aller ermittelter IAK (1295).**

<b>Interaktionsträchtige Arzneimittelkombination</b>	<b>Anzahl absolut</b>	<b>Anteil in %</b>
Mutterkornalkaloide – Betablocker	16	1,24
Mutterkornalkaloide – Triptane	2	0,15
Mutterkornalkaloide – Makrolide	13	1,00
Triptane – SSRI	4	0,31
Antihistaminika – Makrolide	4	0,31
Antihistaminika – Antiarrhythmika	1	0,08
Antihistaminika – Trizyklische Antidepressiva	1	0,08
H <sub>2</sub> -Blocker – Trizyklische Antidepressiva	2	0,15
H <sub>2</sub> -Blocker – Opioide	1	0,08
H <sub>2</sub> -Blocker – Theophyllin	29	2,24
H <sub>2</sub> -Blocker – Biguanide	2	0,15
Ciclosporin – Immunsuppressiva	1	0,08
MAO-Hemmer – Opioide	5	0,39
MAO-Hemmer – SSRI	1	0,08
MAO-Hemmer – Trizyklische Antidepressiva	1	0,08
Fibrate – Phenprocoumon	9	0,69
Fibrate – CSE-Hemmer	18	1,39
Fibrate – Sulfonylharnstoffe	20	1,54
Allopurinol – Phenprocoumon	58	4,48
Allopurinol – Purinanaloga	2	0,15
Amiodaron – Phenprocoumon	11	0,85
Amiodaron – Betablocker	18	1,39
Amiodaron – Trizyklische Antidepressiva	4	0,31
Amiodaron – Hydantoine	1	0,08
Phenprocoumon – Cotrimoxazol	9	0,69
Phenprocoumon – Antiöstrogene	1	0,08
Phenprocoumon – Hypericum perforatum Extrakt	8	0,62
Phenprocoumon – Acetylsalicylsäure	23	1,78
Phenprocoumon – Hydantoine	1	0,08
CSE-Hemmer – Makrolide	23	1,78
CSE-Hemmer – Herzglykoside	50	3,86
CSE-Hemmer – Amiodaron	11	0,85
CSE-Hemmer – Ca-Antagonisten	48	3,71
CSE-Hemmer – Ciclosporin	2	0,15
Makrolide – Herzglykoside	62	4,79
Makrolide – Theophyllin	58	4,48
Makrolide – Valproinsäure	2	0,15
Makrolide – Neuroleptika	1	0,08

<b>Interaktionsträchtige Arzneimittelkombination</b>	<b>Anzahl absolut</b>	<b>Anteil in %</b>
Makrolide – Trizyklische Antidepressiva	21	1,62
Makrolide – SSRI	3	0,23
Makrolide – Antiarrhythmika	2	0,15
Makrolide – Antiparkinson-Medikamente	2	0,15
Makrolide – Carbamazepin	3	0,23
Cotrimoxazol – Hydantoine	2	0,15
Cotrimoxazol – Antiarrhythmika	2	0,15
Cotrimoxazol – Trizyklische Antidepressiva	25	1,93
Cotrimoxazol – Antihistaminika	1	0,08
Cotrimoxazol – Neuroleptika	3	0,23
Cotrimoxazol – SSRI	1	0,08
Cotrimoxazol – Antiparkinson-Medikamente	5	0,39
Gyrasehemmer – Antiarrhythmika	6	0,46
Gyrasehemmer – Trizyklische Antidepressiva	16	1,24
Gyrasehemmer – Neuroleptika	1	0,08
Gyrasehemmer – SSRI	4	0,31
Theophyllin – Gyrasehemmer	64	4,94
Theophyllin – SSRI	1	0,08
Theophyllin – Antiarrhythmika	4	0,31
Theophyllin – Antiepileptika	9	0,69
Hypericum perforatum Extrakt – Immunsuppressiva	1	0,08
Hypericum perforatum Extrakt – Theophyllin	8	0,62
Hypericum perforatum Extrakt – SSRI/NARI	13	1,00
Hypericum perforatum Extrakt – Trizyklische Antidepressiva	28	2,16
Ca-Antagonisten – Betablocker	53	4,09
Ca-Antagonisten – Antiarrhythmika	3	0,23
Ca-Antagonisten – Antiepileptika	12	0,93
Ca-Antagonisten – Herzglykoside	93	7,18
Paracetamol – Antiepileptika	28	2,16
Herzglykoside – Laxanzien	62	4,79
Herzglykoside – Antiarrhythmika	2	0,15
Herzglykoside – Amiodaron	19	1,47
Herzglykoside – Diuretika	275	21,24

In Abbildung 3 werden die einzelnen Interaktionskombinationen nach der Häufigkeit ihres Vorkommens absteigend geordnet dargestellt.

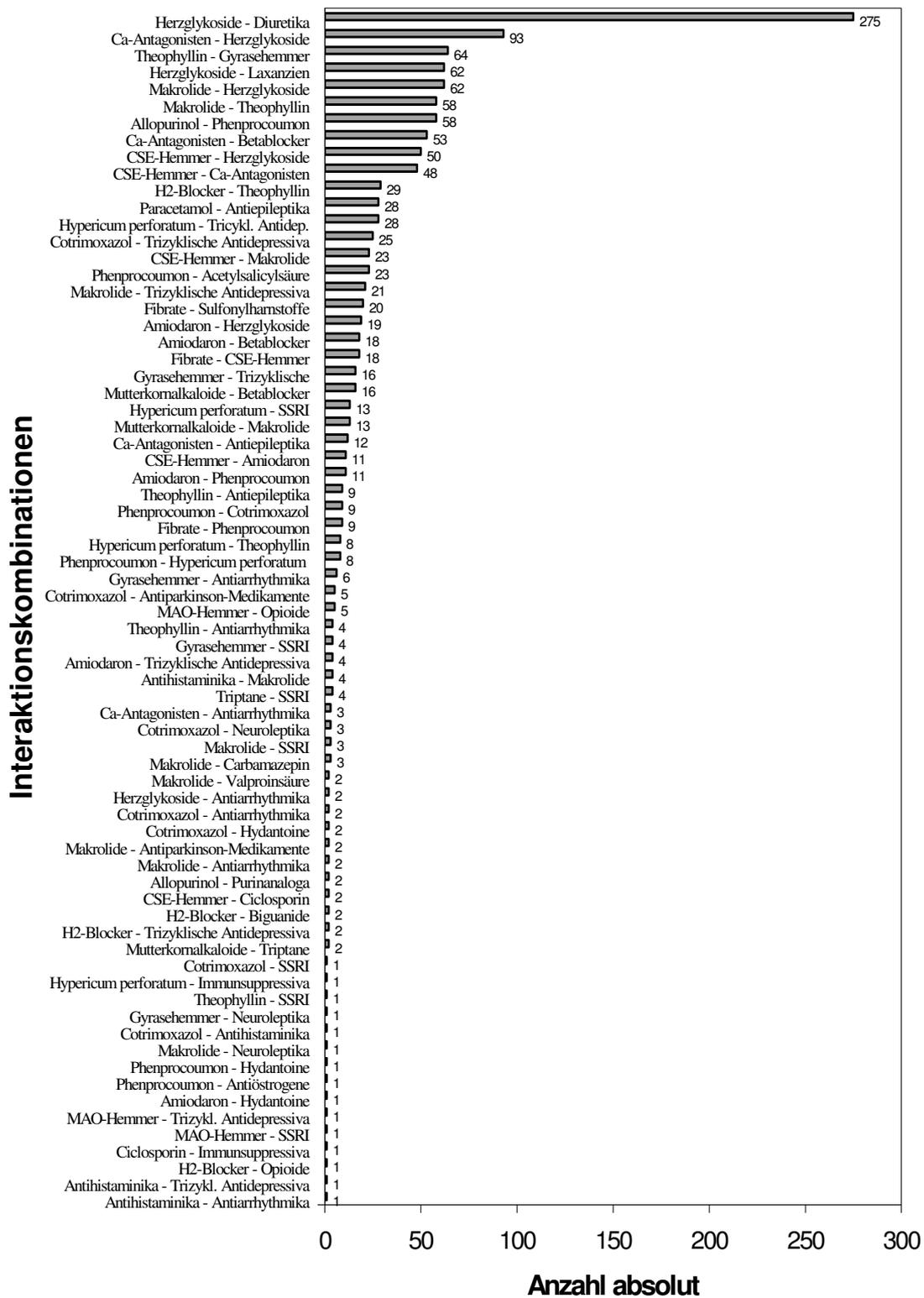


Abb. 3: Anzahl der einzelnen jeweils ermittelten Interaktionskombinationen (nach Kap. 3.5.) absolut.

**7. Interaktionsträchtige Arzneimittelkombinationen (siehe Definition Kapitel 3.5), die bei keinem der untersuchten polypragmatisch behandelten Patienten gefunden wurden.**

Einundzwanzig der in Kapitel 3.5 definierten 92 interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen konnten bei keinem der untersuchten Patienten gefunden werden. In nachfolgender Tabelle 2 sind diese Interaktionspaare aufgelistet.

**Tab. 2: Auflistung der in Kapitel 3.5 definierten, jedoch nicht gefundenen, interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen.**

<b>Interaktionsträchtige Arzneimittelkombinationen</b>
Mutterkornalkaloide – HIV-Proteaseinhibitoren
Mutterkornalkaloid – Immunsuppressiva
Triptane – MAO-Hemmer
Triptane – H <sub>2</sub> -Blocker
Antihistaminika – HIV-Proteaseinhibitoren
Antihistaminika – SSRI
Antihistaminika – Neuroleptika
Antihistaminika – Antiparkinson-Medikamente
Antihistaminika – Gyrasehemmer
H <sub>2</sub> -Blocker – Antiepileptika
H <sub>2</sub> -Blocker – Antiarrhythmika
H <sub>2</sub> -Blocker – Immunsuppressiva
Nicht-selektive MAO-Hemmer – MAO B-Hemmer
Amiodaron – Antiparkinson-Medikamente
Amiodaron – Neuroleptika
CSE-Hemmer – Immunsuppressiva
Makrolide – Immunsuppressiva
Cotrimoxazol – Zytostatika
Cotrimoxazol – Immunsuppressiva
Cotrimoxazol – Purin-Antagonisten
Gyrasehemmer – Antiarrhythmika

**8. Bezifferung des Gefährdungspotentials der Patienten durch interaktionsträchtige Arzneimittelkombinationen anhand des in Kapitel 3.7 definierten Klassifikationsschemas.**

In Tabelle 3 wird angegeben, wie häufig interaktionsträchtige Arzneimittelkombinationen in die Klassifikationen (1) – (4) beziehungsweise, falls nicht eindeutig zuordenbar, in die Klassifikation (5) fielen. Die prozentuale Angabe bezieht sich auf die Gesamtzahl aller in vorliegender Studie gefundenen interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen ( $n = 1295$ ). Der Diskussion der einzelnen interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen kann entnommen werden, wie die jeweilige Kombination klassifiziert wurde (siehe 5.4, Punkte 1.1 – 19.4).

**Tab. 3 Interaktionsträchtige Arzneimittelkombinationen (IAK) klassifiziert gemäß dem in Kapitel 3.7 definierten Schema**

Klassifikation	Anzahl IAK absolut	IAK in Prozent
1	129	9,96
2	280	21,62
3	499	38,53
4	249	19,23
5	138	10,66

**Klassifikation 1:** Die Kombination ist kontraindiziert, sie sollte unterbleiben.

**Klassifikation 2:** Alternative Wirkstoffe stehen zur Verfügung. Dieses Interaktionsrisiko kann vermieden werden.

**Klassifikation 3:** Eine Risiko–Nutzen–Abwägung ist notwendig. Gegebenenfalls muss eine engmaschige Kontrolle der entsprechenden Parameter (z.B. INR-Wert oder Blutplasmakonzentration) erfolgen.

**Klassifikation 4:** Die Therapie mit der entsprechenden interaktionsträchtigen Arzneimittelkombination ist aufgrund der vorliegenden Erkrankung und oder anerkannter Therapiegrundsätze, beziehungsweise eventuell vorliegender Begleiterkrankungen, kaum vermeidbar. Auch hier ist die Kontrolle der entsprechenden Parameter notwendig.

**Klassifikation 5:** Nicht beurteilbar aufgrund mangelnder Kenntnis der Diagnose und eventueller Begleiterkrankungen

**9. Anzahl aller Digitalis-Diuretika-Verordnungen, die konform den Leitlinien zur Therapie der Herzinsuffizienz erfolgten, und Anzahl aller Digitalis-Diuretika-Verordnungen, die nicht leitlinienkonform erfolgten (Definition siehe 3.6).**

Das Interaktionspaar Herzglykoside-Diuretika ist das mit Abstand am häufigsten verordnete in dieser Studie. Bei dieser Therapiekombination muss jedoch zwischen leitlinienkonformer und nicht leitlinienkonformer Therapie unterschieden werden (siehe Diskussion 19.4 und Material und Methoden 3.6). 160 der 275 Verordnungen erfolgten im Sinne der Leitlinien zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Stand 5/2003). In 83 Fällen erfolgte die Therapie jedoch ausschließlich mit Diuretika und Digitalis-Derivaten, also nicht leitliniengerecht. In 32 Fällen erfolgte die Therapie zusammen mit Beta-Rezeptorenblockern aber ohne ACE-Hemmer oder AT<sub>1</sub>-Rezeptorenblocker. In diesen Fällen ist die Frage der Leitlinienkonformität nicht beurteilbar, da die Diagnose und eventuelle Begleiterkrankungen nicht bekannt sind.

**10. Wie oft waren die untersuchten Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffgruppen in einer interaktionsträchtigen Arzneimittelkombination jeweils vertreten?**

Man sieht, dass die einzelnen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen in höchst unterschiedlichem Ausmaß an interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen beteiligt waren. In nachfolgender Tabelle 4 wird die Häufigkeit, mit welcher die 20 untersuchten Wirkstoffgruppen jeweils involviert waren, detailliert dargestellt.

**Tab. 4: Häufigkeit der Beteiligung einer Wirkstoffklasse an einer interaktionsträchtigen Arzneimittelkombination.**

	<b>Wirkstoffklasse</b>	<b>Häufigkeit n</b>
1	Herzglykoside	563
2	Ca-Antagonisten	209
3	Makrolide	190
4	Xanthin-Derivate	173

	<b>Wirkstoffklasse</b>	<b>Häufigkeit n</b>
5	CSE-Hemmer	150
6	Orale Antikoagulantien	109
7	Gyrasehemmer	91
8	Amiodaron	72
9	Allopurinol	60
10	Johanniskraut-Präparate *	58
11	Cotrimoxazol	48
12	Fibrate	47
13	H <sub>2</sub> -Blocker	34
14	Mutterkornalkaloide	31
15	Paracetamol *	28
16	Antihistaminika *	7
17	MAO-Hemmer	7
18	Triptane	6
19	Ciclosporin	3
20	HIV-Proteasehemmer	0

\* hierbei handelt es sich um nicht verschreibungspflichtige Wirkstoffe

### **11. Anzahl der von den 50 untersuchten Ärzten für Allgemeinmedizin polypragmatisch behandelten Patienten insgesamt.**

Insgesamt wurden im Quartal I/03 4153 Patienten polypragmatisch (> 10 Aggregate) behandelt.

### **12. Anzahl der polypragmatisch behandelten Patienten pro untersuchtem Arzt.**

Nachfolgend wird in Tabelle 5 die Anzahl der polypragmatisch behandelten Patienten pro Arzt aufgelistet. Die meisten (190) dieser Patienten sind bei Arzt 1, also dem Arzt für Allgemeinmedizin mit den meisten Verordnungen/Quartal, in Behandlung, die wenigsten Patienten (37) bei den Ärzten 36 und 43.

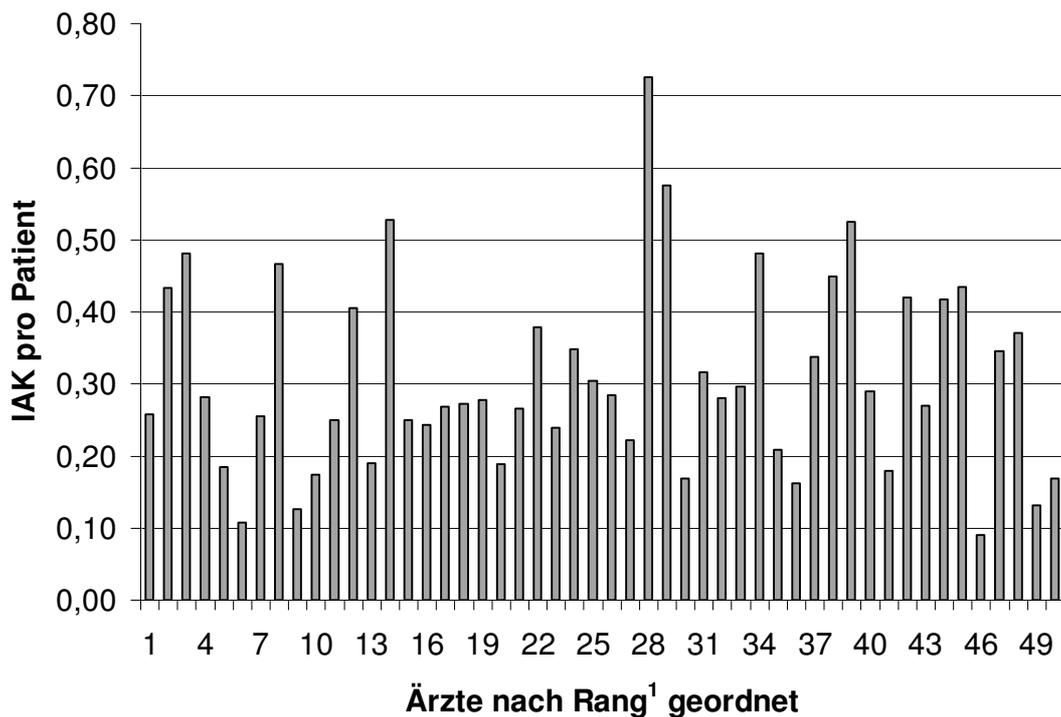
Tab. 5: Anzahl der polypragmatisch behandelten Patienten pro Arzt.

Ärzte geordnet nach Rang <sup>1</sup>	Anzahl polypragmatisch behandelter Patienten	Ärzte geordnet nach Rang <sup>1</sup>	Anzahl polypragmatisch behandelter Patienten
1	190	26	102
2	90	27	72
3	133	28	138
4	170	29	40
5	135	30	77
6	93	31	79
7	94	32	50
8	133	33	64
9	103	34	79
10	69	35	72
11	80	36	37
12	79	37	80
13	126	38	49
14	110	39	61
15	72	40	100
16	74	41	84
17	108	42	88
18	44	43	37
19	90	44	48
20	90	45	62
21	64	46	44
22	95	47	55
23	71	48	70
24	69	49	68
25	56	50	59

<sup>1</sup> Die Ärzte werden nach der Anzahl ihrer Verordnungen (zu Lasten der GKV) im Quartal I/03 absteigend geordnet und aufgelistet. Das bedeutet, Rang 1 ist der Arzt mit den meisten Verordnungen im Untersuchungszeitraum.

### 13. Anzahl der interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen pro Arzt relativ zur Anzahl der polypragmatisch behandelten Patienten pro Arzt.

In nachfolgender Abbildung 4 ist die Anzahl interaktionsträchtiger Arzneimittelkombinationen (= IAK) pro polypragmatisch behandeltem Patienten, jeweils pro Arzt berechnet, dargestellt.



**Abb.4: Anzahl interaktionsträchtiger Arzneimittelkombinationen (= IAK) pro polypragmatisch behandeltem Patienten, jeweils pro Arzt berechnet**

<sup>1</sup> Die Ärzte werden nach der Anzahl ihrer Verordnungen (zu Lasten der GKV) im Quartal I/03 absteigend geordnet und aufgelistet. Das bedeutet, Rang 1 ist der Arzt mit den meisten Verordnungen im Untersuchungszeitraum.

#### **14. Gesamtzahl der, im Quartal I/03, von der Verordnung interaktionsträchtiger Arzneimittelkombinationen betroffenen Patienten im KV-Bezirk Südwürttemberg.**

Im untersuchten Kollektiv der 50 meistverordnenden Ärzte für Allgemeinmedizin waren 822 von insgesamt 4153 polypragmatisch behandelten Patienten von der Verordnung einer oder mehrerer interaktionsträchtiger Arzneistoffkombinationen betroffen. Dies entspricht 19,79% der polypragmatisch behandelten Patienten.

### 15. Anzahl der von der Verordnung einer oder mehrerer interaktionsträchtiger Arzneimittelkombinationen betroffenen Patienten pro untersuchtem Arzt.

Die Werte sind in Tabelle 6 aufgelistet und in Abbildung 5 visualisiert.

**Tab. 6: Anzahl der von der Verordnung einer oder mehrerer interaktionsträchtiger Arzneimittelkombinationen betroffenen Patienten pro Arzt.**

Ärzte geordnet nach Rang <sup>1</sup>	Anzahl der von einer oder mehreren Interaktionskombinationen betroffenen Patienten	Ärzte geordnet nach Rang <sup>1</sup>	Anzahl der von einer oder mehreren Interaktionskombinationen betroffenen Patienten
1	32	26	21
2	24	27	11
3	29	28	53
4	29	29	13
5	17	30	9
6	7	31	15
7	17	32	6
8	33	33	12
9	10	34	28
10	7	35	10
11	15	36	4
12	21	37	23
13	16	38	12
14	34	39	14
15	11	40	15
16	15	41	11
17	22	42	21
18	9	43	10
19	16	44	11
20	14	45	19
21	12	46	3
22	25	47	14
23	15	48	19
24	12	49	7
25	12	50	7

<sup>1</sup> Die Ärzte werden nach der Anzahl ihrer Verordnungen (zu Lasten der GKV) im Quartal I/03 absteigend geordnet und aufgelistet. Das bedeutet, Rang 1 ist der Arzt mit den meisten Verordnungen im Untersuchungszeitraum.

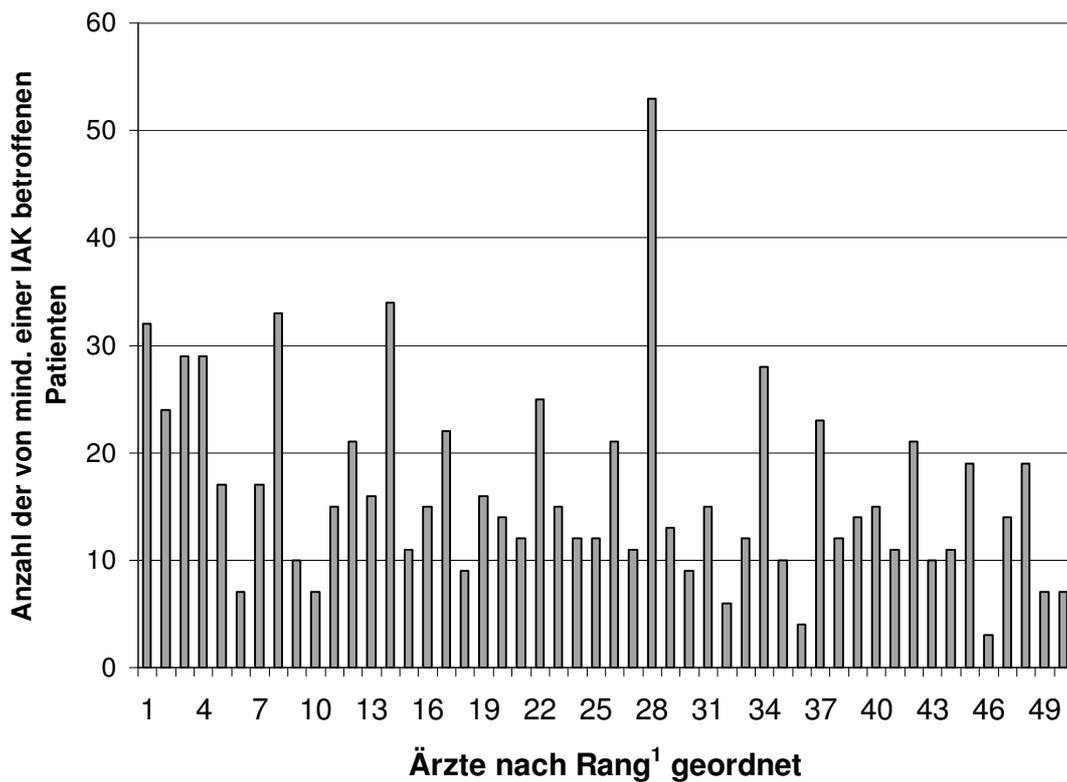


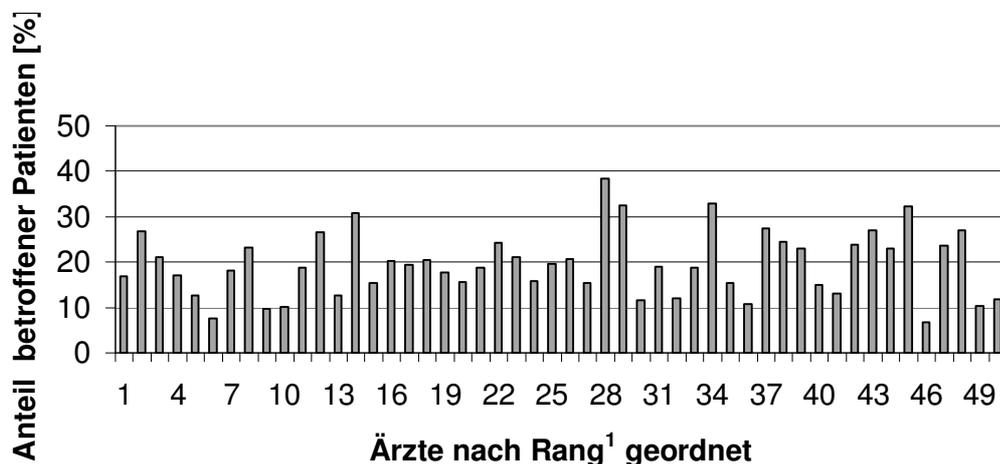
Abb. 5: Anzahl der von der Verordnung interaktionsträchtiger Arzneimittelkombinationen (IAK) betroffenen Patienten pro Arzt.

<sup>1</sup> Die Ärzte werden nach der Anzahl ihrer Verordnungen (zu Lasten der GKV) im Quartal I/03 absteigend geordnet und aufgelistet. Das bedeutet, Rang 1 ist der Arzt mit den meisten Verordnungen im Untersuchungszeitraum.

#### **16. Anteil der von der Verordnung interaktionsträchtiger Arzneimittelkombinationen betroffenen polypragmatisch behandelten Patienten pro Arzt, relativ zur Gesamtzahl aller polypragmatisch behandelten Patienten pro Arzt.**

Es stellt sich die Frage, ob viel verordnende Ärzte *überproportional* viele interaktionsträchtige Arzneimittelkombinationen verordnen im Vergleich zu ihren weniger verordnenden Kollegen. Hierzu wurde die Anzahl der von interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen betroffenen Patienten ins Verhältnis gesetzt zur Gesamtzahl der polypragmatisch behandelten Patienten – jeweils pro Arzt betrachtet - und das Resultat in Prozent umgerechnet. 100 Prozent ent-

sprechen somit der Gesamtzahl aller polypragmatisch behandelten Patienten des jeweiligen Arztes. Dieser Prozentsatz wurde für alle 50 untersuchten Ärzte berechnet. Arzt 1 ist wie immer der am meisten verordnende Arzt, Arzt 50 der am wenigsten verordnende. Die Höhe der Prozentbalken in nachfolgender Graphik (Abbildung 6) scheint von links nach rechts betrachtet weitgehend zufällig zu schwanken. Keinesfalls sind links (bei den am meisten verordnenden Ärzten) erhöhte Prozentwerte zu erkennen. Aus dem dieser Studie zugrunde liegenden Datenmaterial ist somit kein überproportionales Auftreten interaktionsträchtiger Arzneimittelkombinationen bei den meistverordnenden Ärzten ableitbar.



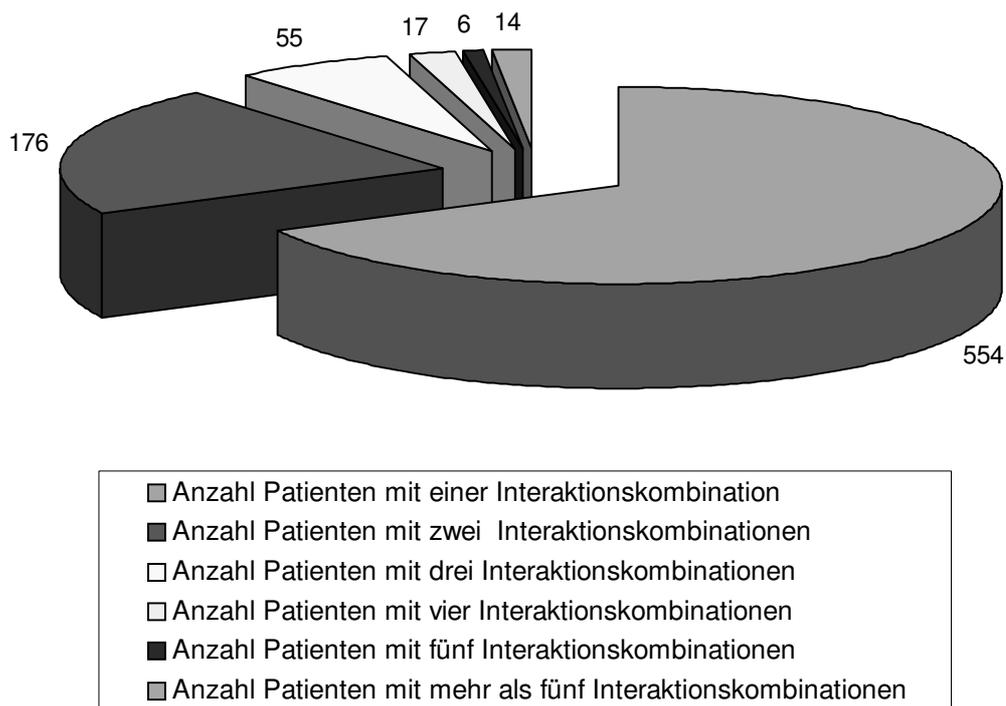
**Abb. 6: Von der Verordnung interaktionsträchtiger Arzneimittelkombinationen betroffene Patienten pro Arzt relativ zur Anzahl polypragmatisch behandelter Patienten pro Arzt in Prozent.**

<sup>1</sup> Die Ärzte werden nach der Anzahl ihrer Verordnungen (zu Lasten der GKV) im Quartal I/03 absteigend geordnet und aufgelistet. Das bedeutet, Rang 1 ist der Arzt mit den meisten Verordnungen im Untersuchungszeitraum.

### 17. Wie oft waren die untersuchten polypragmatisch behandelten Patienten insgesamt jeweils von der Verordnung einer interaktionsträchtigen Arzneimittelkombination betroffen?

Im Untersuchungszeitraum waren 554 der 822 Patienten lediglich einmal von der Verordnung einer interaktionsträchtigen Wirkstoffkombination betroffen, dies entspricht etwa 2/3 (67,4%). 176 Patienten (21,4%) waren zweimal, 55 Patienten (6,7%) waren dreimal, 17 Patienten (2,1%) waren viermal und 6 Patienten (0,7%) waren fünfmal betroffen. Insgesamt 14 Patienten bekamen mehr als 5 potentiell gefährliche Arzneimittelkombinationen innerhalb des Quartals 1/03 verordnet. Das bedeutet im Einzelnen: 4 Patienten waren sechsmal, weitere 4 Patienten waren siebenmal, 2 waren neunmal und jeweils ein Patient war 10, 11, 12 und 24-mal betroffen.

In nachfolgender Abbildung 7 sollen diese Zahlen visualisiert werden.



**Abb. 7: Anzahl Patienten mit n (= 1, 2, 3, 4, 5, >5) interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen**

**18. Einzelaufstellung: Anzahl der Patienten, die von der Verordnung von n (n = 1-24) interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen betroffen sind, pro untersuchtem Arzt.**

**Tab. 7: Einzelaufstellung: Anzahl der Patienten, die von der Verordnung von n (n = 1-24) interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen betroffen sind, nach Ärzten getrennt aufgestellt.**

Ärzte geordnet nach Rang <sup>1</sup>	Anzahl der von n (n = 1-24) interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen betroffenen Patienten												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	24
1	22	7	1	1		1							
2	15	6	2			1							
3	18	8	2										1
4	18	7	2	1		1							
5	11	5		1									
6	5	1	1										
7	11	5	1										
8	21	8	2						1	1			
9	7	3											
10	3	3	1										
11	12	2		1									
12	14	4	2	1									
13	10	4	2										
14	21	6	4	2	1								
15	8		2	1									
16	12	3											
17	16	5	1										
18	6	3											
19	12	1	2		1								
20	12	1	1										
21	7	5											
22	18	5	1		1								
23	13	2											
24	9	2									1		
25	8	3	1										
26	16	3	1	1									
27	7	3	1										
28	28	12	9	1	2		1						
29	9	2	1				1						
30	5	4											
31	10	3	1			1							
32	3	2					1						

	Anzahl der von n (n = 1-24) interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen betroffenen Patienten													
Ärzte geordnet nach Rang <sup>1</sup>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	24	
33	8	2	1	1										
34	21	4	3											
35	5	5												
36	3		1											
37	19	4												
38	6	3	2	1										
39	9	2	1	1								1		
40	10	2	2						1					
41	7	4												
42	13	5		2			1							
43	10													
44	4	6		1										
45	13	4	2											
46	2	1												
47	10	3	1											
48	17			1	1									
49	5	2												
50	5	1	1											
<b>Summe</b>	554	176	55	17	6	4	4	0	2	1	1	1	1	
<b>Prozentualer Anteil</b>	67,4%	21,4%	6,7%	2,1%	0,7%	0,5%	0,5%	0,0%	0,2%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	

<sup>1</sup> Die Ärzte werden nach der Anzahl ihrer Verordnungen (zu Lasten der GKV) im Quartal I/03 absteigend geordnet und aufgelistet. Das bedeutet, Rang 1 ist der Arzt mit den meisten Verordnungen im Untersuchungszeitraum.

### 19. Zusammenfassung der wichtigsten Daten

In folgender Übersichtstabelle (Tab. 8) sollen die wesentlichen Daten der vorstehenden Unterpunkte nochmals aufgezeigt werden. Die Aufstellung erfolgt nach Ärzten getrennt.

Tab. 8: Übersicht

Ärzte geordnet nach Rang <sup>1</sup>	Anzahl Verordnungen insgesamt des Arztes	Anzahl polypragmatisch behandelte Patienten des Arztes	Anzahl interaktions-trächtiger Arzneimittelkombinationen des Arztes	Anzahl der von mindestens einer Interaktionskombination betroffenen Patienten	Betroffene Patienten relativ zur Anzahl polypragmatisch behandelte Patienten in %
1	12.735	190	49	32	16,84%
2	10.061	90	39	24	26,67%
3	9.817	133	64	29	21,80%
4	9.801	170	48	29	17,06%
5	9.690	135	25	17	12,59%
6	9.069	93	10	7	7,53%
7	8.994	94	24	17	18,09%
8	8.927	133	62	33	24,81%
9	8.728	103	13	10	9,71%
10	8.611	69	12	7	10,14%
11	8.533	80	20	15	18,75%
12	8.387	79	32	21	26,58%
13	8.316	126	24	16	12,70%
14	8.307	110	58	34	30,91%
15	8.296	72	18	11	15,28%
16	8.285	74	18	15	20,27%
17	8.238	108	29	22	20,37%
18	8.223	44	12	9	20,45%
19	8.140	90	25	16	17,78%
20	8.134	90	17	14	15,56%
21	7.764	64	17	12	18,75%
22	7.755	95	36	25	26,32%
23	7.751	71	17	15	21,13%
24	7.730	69	24	12	17,39%
25	7.640	56	17	12	21,43%
26	7.583	102	29	21	20,59%
27	7.534	72	16	11	15,28%
28	7.311	138	100	53	38,41%
29	7.293	40	23	13	32,50%
30	7.260	77	13	9	11,69%
31	6.977	79	25	15	18,99%
32	6.939	50	14	6	12,00%
33	6.908	64	19	12	18,75%
34	6.891	79	38	28	35,44%
35	6.785	72	15	10	13,89%
36	6.684	37	6	4	10,81%
37	6.456	80	27	23	28,75%
38	6.454	49	22	12	24,49%
39	6.426	61	32	14	22,95%
40	6.396	100	29	15	15,00%

Ärzte geordnet nach Rang <sup>1</sup>	Anzahl Verordnungen insgesamt des Arztes	Anzahl polypragmatisch behandelter Patienten des Arztes	Anzahl interaktions-trächtiger Arzneimittelkombinationen des Arztes	Anzahl der von mindestens einer Interaktionskombination betroffenen Patienten	Betroffene Patienten relativ zur Anzahl polypragmatisch behandelter Patienten in %
41	6.345	84	15	11	13,10%
42	6.308	88	37	21	23,86%
43	6.304	37	10	10	27,03%
44	6.293	48	20	11	22,92%
45	6.285	62	27	19	30,65%
46	6.266	44	4	3	6,82%
47	6.227	55	19	14	25,45%
48	6.223	70	26	19	27,14%
49	6.180	68	9	7	10,29%
50	6.168	59	10	7	11,86%
<b>Summe</b>	<b>384.428</b>	<b>4153</b>	<b>1295</b>	<b>822</b>	<b>19,79%</b>

<sup>1</sup> Die Ärzte werden nach der Anzahl ihrer Verordnungen (zu Lasten der GKV) im Quartal I/03 absteigend geordnet und aufgelistet. Das bedeutet, Rang 1 ist der Arzt mit den meisten Verordnungen im Untersuchungszeitraum.

## 5 Diskussion

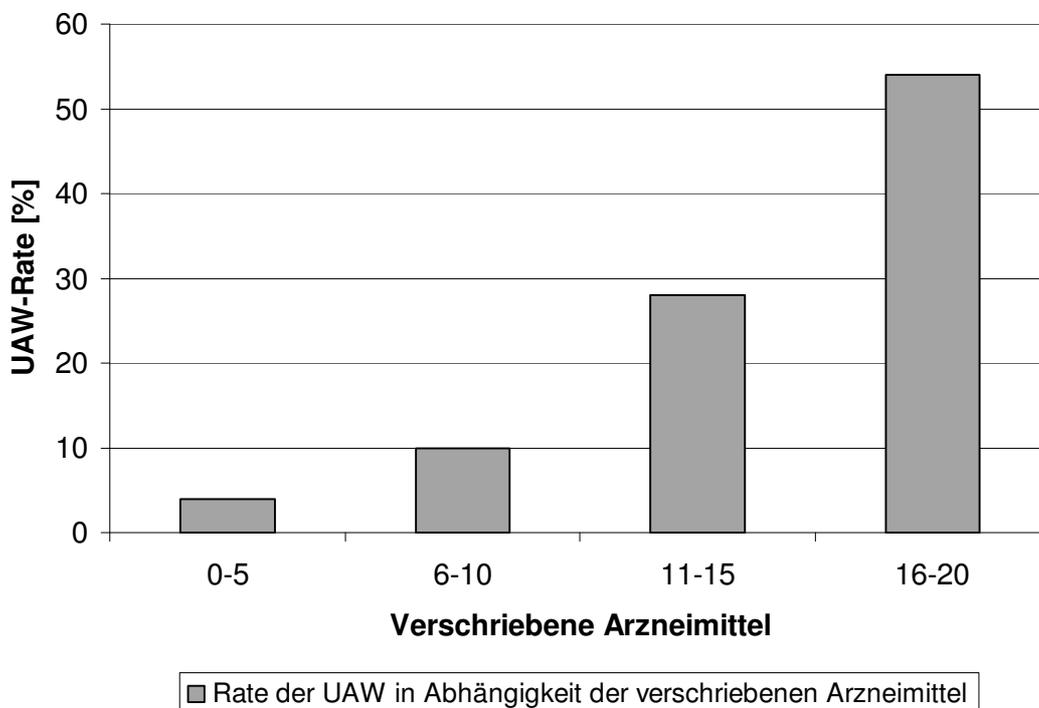
In der vorliegenden Arbeit wurden Untersuchungen zum Verschreibungsverhalten von niedergelassenen Ärzten für Allgemeinmedizin bei polypragmatisch behandelten Patienten durchgeführt. Statistische Grundlage hierfür sind die zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordneten Medikamente im Quartal I/03 im KV-Bezirk Südwürttemberg.

### 5.1 Einleitung

Bei der gleichzeitigen Gabe zweier oder mehrerer Arzneimittel besteht die Möglichkeit einer gegenseitigen Wirkungsbeeinflussung. Diese Wechselwirkungen können erwünscht sein und therapeutisch genutzt werden. Häufig führen jedoch Interaktionen zu unerwünschten Wirkungen. Aus Sicht der klinischen Relevanz kann unterschieden werden zwischen Interaktionen, die den Patienten gefährden, Interaktionen die zu Befindlichkeitsstörungen (z.B. Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen) führen und Interaktionen die lediglich zu erhöhten Plasmakonzentrationen führen, ohne jedoch eine Symptomatik zu erzeugen. Nachfolgend sollen diese Aspekte detailliert diskutiert werden.

Grundsätzlich gilt, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer unerwünschten Arzneimittelwechselwirkung mit der Anzahl der gleichzeitig verabreichten Pharmaka ansteigt. Das heißt, ein Patient ist umso gefährdeter, je mehr Pharmaka er gleichzeitig einnehmen muss. Die Anzahl der theoretisch möglichen Zweierkombinationen ergibt sich mathematisch aus der Anzahl der eingenommenen Arzneimittel ( $n$ ) als  $1/2n(n-1)$ . Daraus ist erkennbar, dass die Anzahl der theoretisch möglichen Zweierkombinationen nicht nur linear, sondern quadratisch mit der Anzahl der eingenommenen Medikamente wächst. Dieser überproportionale Anstieg der potentiellen Interaktionspaare spiegelt sich auch in den in verschiedenen stationären und ambulanten Patientenkollektiven empirisch ermittelten relativen Häufigkeiten der dort aufgetretenen Wechselwirkungen wider. Im ambulanten Bereich zum Beispiel durch die Studie von

Halkin et al. (2001). Dort kam es bei Patienten, die nur 2 Medikamente gleichzeitig verordnet bekamen, bei 0,17% zu schweren und bei 0,67% zu moderaten Wechselwirkungen. Bei Medikation mit 8 und mehr Medikamenten kam es bei 3,58% der beteiligten Patienten zu schweren, und bei 21,5% zu mäßigen Wechselwirkungen. Im stationären Bereich zeigt eine Studie von May et al. (1977) deutlich den überproportionalen Anstieg der UAW-Rate bezogen auf die Anzahl verschriebener Arzneimittel. Nachfolgende Graphik soll das Ergebnis dieser Studie visualisieren.



**Abb. 1: Empirischer Zusammenhang zwischen der Anzahl der verschriebenen Arzneimittel und der UAW-Rate in Prozent (May et al. 1977).**

Die vorliegende Arbeit liefert eine detaillierte, quantitative Analyse über das tatsächliche Auftreten wichtiger bekannter interaktionsträchtiger Wirkstoffkombinationen in der täglichen Verschreibungspraxis.

## 5.2 Methodik

Diese Untersuchung umfasste 4153 polypragmatisch, d.h. mit 10 oder mehr Aggregaten, behandelte Patienten, 50 behandelnde Ärzte für Allgemeinmedizin und einen Untersuchungszeitraum von 3 Monaten.

Die Verordnungen wurden auf 92 vorab definierte potentielle Interaktionspaare (siehe Material und Methoden) untersucht. Diese Studie ist die erste dieser Art. Ein Vergleich mit anderen Studien ist nicht möglich, da sich diese im Studiendesign, Studienpopulation, Medikation, Datenquelle, Untersuchungszeitraum und Fragestellung erheblich unterscheiden.

Diese Arbeit bezieht sich auf alle gesetzlich krankenversicherten und polypragmatisch behandelten Patienten, unabhängig von Alter, Geschlecht oder Vorliegen bestimmter Erkrankungen. Der Beobachtungszeitraum von einem Quartal ist hinreichend groß, da die Packungsgrößen der Medikamente zur Dauermedikation zwischen 90 und 100 Einheiten enthalten. Das bedeutet, dass diese Packungseinheiten für einen Behandlungszeitraum von etwa 3 Monaten ausgelegt sind. In der Regel müssen die Patienten also mindestens einmal pro Quartal ihren behandelnden Arzt zur Erlangung eines Folgerezeptes aufsuchen. Natürlich sind auch Ausnahmen möglich, beispielsweise bei schlechter Compliance des Patienten, bei größerer Vorratshaltung oder Urlaubsaufenthalt von Arzt oder Patient. In diesen Fällen kann es sein, dass der behandelnde Arzt auch in größeren Zeitabständen aufgesucht wird. Dies und die nicht vorliegende Diagnose und Begleiterkrankungen (siehe unten) verhindern auch eine hundertprozentige Aussage zur indikationsgerechten Behandlung durch den Arzt.

Die verwendete Datenbank beinhaltet keine Angaben zur Diagnose und Arzneimitteldosierung. Auch sind keine Angaben zur Wirkstoffstärke enthalten. Dieser Umstand lässt eine genauere Bewertung - vor allem dosisabhängiger Wechselwirkungen - nicht zu.

PLATO ließ zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit keine automatisierten Auswertungen bezüglich interaktionsträchtiger Wirkstoffkombinationen zu. Aus diesem Grunde musste die dieser Studie zugrunde liegende statistische Grundgesamtheit sinnvoll beschränkt werden. Ziel war es daher, sozusagen die Spit-

ze des Eisbergs herauszuarbeiten. Deswegen wurden aus einer statistischen Grundgesamtheit von 1457 niedergelassenen Ärzten für Allgemeinmedizin diejenigen 50 Ärzte mit den meisten Verordnungen im Quartal I/03 untersucht. Dabei wurde angenommen, dass es sich bei diesen bezüglich ihres Verschreibungsverhaltens um ein praxisübliches Verhalten handelt.

### 5.3 Diskussion der Studiendaten

Die Arbeit zeigt, dass 822 von 4153 untersuchten polypragmatisch behandelten Patienten, dies entspricht 19,79 Prozent, von der Verordnung von insgesamt 1295 interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen betroffen waren. Zusätzlich wird ersichtlich, dass auf diese betroffenen Patienten im Schnitt 1,58 interaktionsträchtige Arzneimittelkombinationen kamen, sie also mehrfach interaktionsträchtige Kombinationen erhielten. Diese Zahl scheint hoch, obwohl die Studie nicht einmal alle theoretisch möglichen Wechselwirkungen umfasst, sondern nur 92 definierte potentielle Interaktionspaare (siehe Material und Methoden). So wurden Kombinationen mit nur kurzfristig einzunehmenden Bedarfsmedikamenten oder topisch anzuwendenden Arzneiformen bei dieser Studie nicht berücksichtigt. Des Weiteren blieben Verordnungen, die nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erfolgten, unberücksichtigt. Dies ist in der Praxis vor allem bei Psychopharmaka (insbesondere Johanniskraut-Präparate und Benzodiazepine), so genannten Lifestylemedikamenten (z.B. Sildenafil, Varde-nafil oder Orlistat) und nicht verschreibungspflichtigen Medikamenten der Fall. Es ist daher anzunehmen, dass die tatsächliche Anzahl an verwendeten interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen, sowie die Anzahl der hiervon betroffenen Patienten noch höher liegen, als in unserem Datenmaterial abgebildet. Eine Gefährdung polypragmatisch behandelter Patienten durch Arzneimittelwechselwirkungen darf daher vermutet werden (siehe 5.4 Diskussion der klinischen Relevanz). Bedauerlich, da gerade diese oft vorhersehbar und somit vermeidbar sind. Eine ausführliche Diskussion der klinischen Relevanz der einzelnen Interaktionspaare findet sich im nachfolgenden Abschnitt. Auffällig ist auch, dass 268 der 4153 polypragmatisch behandelten Patienten, das ent-

spricht 6,5 Prozent, nicht nur einmal sondern mehrfach von der Verordnung einer interaktionsträchtigen Arzneimittelkombination betroffen waren. Bezogen auf die insgesamt 822 von (mindestens) einer interaktionsträchtigen Arzneimittelkombination betroffenen Patienten sind also 32,6 Prozent sogar von mehreren Kombinationen betroffen. Des Weiteren wurde festgestellt, dass 4 Patienten zwischen 10 und 24-mal von der Verordnung einer interaktionsträchtigen Wirkstoffkombination betroffen waren. Dies ist extrem häufig, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich hierbei um so genannte „Pools“ und nicht um Einzelpersonen handelt. Ein Pool ist eine Ansammlung von Verordnungen eines Arztes zu Lasten der GKV, die bei der Rezeptabrechnung keinem Versicherten zugeordnet werden können. Dies sind Verordnungen, bei welchen der patientenbezogene Teil des Verordnungsblattes vom Arzt nicht oder nur unleserlich ausgefüllt wurde. Dies ist zuweilen z.B. bei Hausbesuchen der Fall. Da die Patienten- und Pooldaten pseudonymisiert sind, konnten beide nicht formal voneinander unterschieden werden. Es war somit nicht möglich, diese Pools vorab aufgrund einer datentechnischen Kennzeichnung auszusortieren. Um dieser Problematik Rechnung zu tragen, wurden diese 4 Patienten in der Interpretation als „Pools“ gewertet und nicht weiter berücksichtigt.

Alle 50 untersuchten Ärzte für Allgemeinmedizin, ohne Ausnahme, haben im ersten Quartal interaktionsträchtige Arzneimittelkombinationen verordnet, jedoch in stark unterschiedlichem Ausmaß. Die Häufigkeit ist stark vom jeweiligen Verordnungsverhalten des einzelnen Arztes abhängig und weniger von der Anzahl der Verordnungen. So hat der Arzt Nr. 46, der Arzt mit den wenigsten Verordnungen interaktionsträchtiger Arzneimittelkombinationen, 4 potentielle Interaktionspaare für nur 3 seiner insgesamt 44 polypragmatisch behandelten Patienten verordnet, das sind lediglich 9,1 Prozent. Der Arzt mit den viertwenigsten interaktionsträchtigen Verordnungen absolut, Arzt Nr. 6, hat lediglich 10 potentielle Interaktionspaare für 7 Patienten verordnet. Das bedeutet, dass 7,53 Prozent seiner polypragmatisch behandelten Patienten von einer möglichen Wechselwirkung betroffen waren. Dagegen hat Arzt Nr. 28 - sowohl absolut, als auch relativ betrachtet - von allen 50 untersuchten Ärzten die meisten interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen verordnet. Er verordnete insgesamt 100

interaktionsträchtige Arzneimittelkombinationen für 53 Patienten. Das entspricht 38,41 Prozent seiner 138 polypragmatisch behandelten Patienten. Die einfache Aussage je mehr ein Arzt verschreibt, desto mehr potentielle Interaktionspaare werden verordnet, kann in unserem Kollektiv nicht gemacht werden. Es konnte somit keine Linearität zwischen Vielverordnungen und interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen gefunden werden. Grundsätzlich ist dies auch bei der breiten Masse der weniger verordnenden Ärzte zu erwarten, ausgewertet wurde jedoch die statistische Spitze der meistverordnenden Ärzte, weshalb die Aussage nicht streng statistisch-wissenschaftlich auf alle anderen Ärzte verallgemeinert werden kann. Festzuhalten gilt jedoch, dass polypragmatisch behandelte Patienten in hohem Maße durch Arzneimittelinteraktionen gefährdet sind, ja sogar oftmals von mehr als einer Arzneimittelinteraktion betroffen sind.

#### **5.4 Diskussion der klinischen Relevanz**

1295 verordnete potentielle Interaktionskombinationen für 822 Patienten, diese Zahlen erscheinen hoch. Doch wie gefährlich sind Arzneimittelwechselwirkungen wirklich, welche Folgen haben sie für die Patienten?

Eine Studie mit Daten amerikanischer Krankenhäuser ergab, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen für 5 Prozent aller Krankenhausaufenthalte verantwortlich sind und dass tödlich verlaufende UAW mit 106000 stationären Patienten pro Jahr in den USA die 4-6.häufigste Todesursache darstellen (Lazarou et al. 1998). Des Weiteren zeigt eine Studie aus Großbritannien von Pirmohamed et al. (2004), durchgeführt an zwei großen Allgemeinkrankenhäusern, dass 6,5 Prozent aller Klinikeinweisungen auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen zurückzuführen sind. Hiervon versterben 2,5 Prozent in direkter Folge. Doch wie häufig führen Arzneimittelwechselwirkungen zu Klinikeinweisungen? Die Studie von Pirmohamed et al. (2004) konnte weiterhin zeigen, dass 16,6 Prozent der durch UAW verursachten Klinikeinweisungen durch Arzneimittelinteraktionen verursacht sind. Auch drei umfangreiche kanadische Fallkontrollstudien aus den Jahren 1994-2000 von Juurlink et al. (2003) haben eine eindeutige Aussage. In

diesen Studien wurden die jeweiligen Folgen einer Therapie mit den interaktionsträchtigen Kombinationen Cotrimoxazol+Glibenclamid, Digoxin+Clarithromycin und ACE-Hemmer+kaliumsparende Diuretika untersucht. Das Ergebnis ist, dass unter Cotrimoxazol-Glibenclamid-Therapie die Wahrscheinlichkeit einer hypoglykämiebedingten Klinikeinweisung um das Sechsfache erhöht ist. Bei einer Digoxin-Clarithromycin-Therapie ist die Wahrscheinlichkeit einer Digoxin-Intoxikation und einer damit verbundenen Krankenhauseinweisung zwölffach erhöht. Bei einer Therapie mit ACE-Hemmern und kaliumsparenden Diuretika ist das Risiko eines Hyperkaliämie-bedingten Klinikaufenthaltes gar um das Zwanzigfache erhöht. Tatsächlich trat die Kombination der Wirkstoffgruppen Makrolide-Herzglykoside in vorliegender Studie in 62 Fällen auf, dies entspricht 4,79% aller gefundenen interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen. Die Kombination Digoxin-Clarithromycin im speziellen trat 9-mal auf. Man sieht also deutlich, Arzneimittelwechselwirkungen sind keine akademische Spielerei, sondern eine tatsächliche, nicht unerhebliche Gefahr für die Gesundheit der Patienten.

Von den 92 vorab definierten Interaktionsmöglichkeiten (siehe Material und Methoden Kapitel 3.5) konnten 71 in den analysierten Verschreibungsdaten tatsächlich gefunden werden. Die Häufigkeit der Verordnung dieser interaktionsträchtigen Wirkstoffkombinationen ist in Kapitel 4, Tabelle 1 detailliert aufgelistet. Einundzwanzig der definierten 92 Interaktionsmöglichkeiten (siehe Kapitel 4 Tab. 2) konnten bei keinem der untersuchten Patienten gefunden werden.

Die klinische Relevanz dieser 71 tatsächlich aufgetretenen Interaktionspaare soll nun im Folgenden (ab 1.1) anhand von Daten aus der Literatur aufgezeigt werden. Außerdem soll hier das Gefährdungspotential für die Patienten beziffert werden. Daher werden die verordneten interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen zusätzlich nach folgenden Kriterien beurteilt (siehe auch Kap. 3.7):

- (1) Die Kombination ist kontraindiziert, sie sollte unterbleiben.
- (2) Alternative Wirkstoffe stehen zur Verfügung. Dieses Interaktionsrisiko kann vermieden werden.

- (3) Eine Risiko–Nutzen–Abwägung ist notwendig. Gegebenenfalls muss eine engmaschige Kontrolle der entsprechenden Parameter (z.B. INR-Wert oder Blutplasmakonzentration) erfolgen.
- (4) Die Therapie mit der entsprechenden interaktionsträchtigen Arzneimittelkombination ist aufgrund der vorliegenden Erkrankung und oder anerkannter Therapiegrundsätze, beziehungsweise eventuell vorliegender Begleiterkrankungen, kaum vermeidbar. Auch hier ist die Kontrolle der entsprechenden Parameter notwendig.
- (5) Nicht beurteilbar aufgrund mangelnder Kenntnis der Diagnose und eventueller Begleiterkrankungen.

Mangels Kenntnis der Diagnose und eventueller Begleiterkrankungen ist es nicht immer möglich, nachfolgend diskutierte interaktionsträchtige Arzneimittelkombinationen mit letzter Sicherheit einem der Punkte (1) – (4) des Schemas zuzuordnen. Um diesem Sachverhalt Rechnung zu tragen, wurde in obiges Schema der Punkt (5) aufgenommen, in welchem dann die zu (1) – (4) nicht klar zuordenbaren Arzneimittelkombinationen zusammengefasst werden.

Betrachtet man Tabelle 3 im Ergebnis und rechnet die nicht eindeutig klassifizierbaren Kombinationen (rund 10 Prozent) heraus, so kann festgestellt werden, dass immerhin rund ein Drittel der interaktionsträchtigen Arzneimittelkombinationen in die Kategorien (1) und (2) fiel, das Risiko-Nutzen-Verhältnis somit fragwürdig erscheint. Was die übrigen zwei Drittel der gefundenen Kombinationen angeht, kann nicht ausgeschlossen werden, da wir Diagnose und eventuelle Begleiterkrankungen nicht kennen, dass ein nicht unbedeutender Anteil dieser bewusst vom behandelnden Arzt so verordnet wurde. Jedoch gilt festzuhalten, dass dies von einer engmaschigen Kontrolle der entsprechenden Parameter begleitet sein muss.

### 1.1 Mutterkornalkaloide ⇔ Betablocker

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Betarezeptorenblockern, mit den dihydroergotaminähnlichen Wirkstoffen Methysergid und Ergotamintartrat wur-

den in Einzelfällen schwere Durchblutungsstörungen infolge verstärkter Vasokonstriktion beschrieben. Diese Reaktion ist bei gleichzeitiger Anwendung von Dihydroergotaminmesilat und Betablockern nicht auszuschließen (Fachinformation DHE-ratiopharm® November 2001).

Einzelfälle schwerer Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten werden von (Greenberg, Hallett 1982) und (Venter et al. 1984) beschrieben.

Nicht hydrierte Mutterkornalkaloide und Betablocker, beide vasokonstriktorisch, sollten nur mit Vorsicht gemeinsam verwendet werden (IfAp-Index).

Da beide Wirkstoffklassen häufig zur Migränebehandlung (Betablocker zur Migräneprophylaxe, Mutterkornalkaloide zur Akuttherapie) eingesetzt werden, ist die gemeinsame Gabe naheliegend. Zur Behandlung der akuten Migräneattacke stehen einige Alternativen zur Verfügung, (z.B. 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptorantagonisten, Acetylsalicylsäure, Ibuprofen und Paracetamol) die diese Interaktion mit Betablockern nicht zeigen. Bei Patienten, die zur Migräneprophylaxe oder aus anderen Gründen einen Betablocker erhalten, ist daher eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung der Therapie mit *Secale cornutum*-Alkaloiden unbedingt erforderlich.

(Klassifikation: 3)

## 1.2 Mutterkornalkaloide ↔ Triptane

Die Kombinationsbehandlung der Migräne mit beiden Wirkstoffen kann zu seltenen aber sehr schweren Interaktionen führen (IfAp-Index). Es besteht das Risiko koronarer Vasospasmen (Fachinformation Imigran® Zäpfchen Februar 2002).

So ist ein akuter Myokardinfarkt bei einer 43-jährigen Frau nach Einnahme von Sumatriptan und Methysergid beschrieben (Liston et al. 1999). Die Interaktion beruht wahrscheinlich auf einem additiven vasokonstriktorischem Effekt (IfAp-Index). Ergotamin oder ergotaminderivathaltige Arzneimittel dürfen nicht zusammen oder in engem zeitlichem Zusammenhang mit Triptanen eingenommen werden (Fachinformation Ergo-Kranit® mono 2mg Februar 2002; Fachin-

formation Imigran® Zäpfchen Februar 2002). Eine gefährliche Doppeltherapie, die unterbleiben sollte.

(Klassifikation: 1)

### 1.3 Mutterkornalkaloide ↔ Makrolide

In Einzelfällen kann die gleichzeitige Anwendung von Makrolidantibiotika mit Dihydroergotamin oder einem nicht hydrierten Mutterkornalkaloid zu Ergotismus führen (Fachinformation DHE-ratiopharm® November 2001; Fachinformation Klacid® Februar 1999). Vasospasmen mit Hypertension und Ischämien der Extremitäten und Zunge sind beschrieben (Francis et al. 1984 und Horowitz et al. 1996).

Der Mechanismus dieser Interaktion basiert auf der Hemmung des Cytochrom-Isoenzym CYP3A4 durch Makrolidantibiotika in folgender Reihenfolge: Erythromycin>Clarithromycin, Josamycin, Roxithromycin>Azithromycin, Spiramycin. Da Secale-cornutum-Alkaloide durch dieses Enzym metabolisiert werden, ist vor allem der First-Pass-Mechanismus vermindert. Verstärkte Wirkung und Nebenwirkungen sind die Folge. (ABDA-Datenbank 150)

Diese Arzneimittelkombination ist kontraindiziert (Fachinformation DHE-ratiopharm® November 2001). Diese Therapie sollte unterbleiben, Therapiealternativen stehen zur Verfügung.

(Klassifikation: 1)

### 2.1 Triptane ↔ SSRI

In Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von Sertralin und Sumatriptan wurde selten über Schwäche, Hyperreflexie, Inkoordination, Verwirrtheit, Angst und Agitiertheit berichtet. Der Patient sollte angemessen überwacht werden, wenn beide Substanzen gleichzeitig gegeben werden (Fachinformation Zoloft® Januar 2002).

Der Hersteller von Citalopram, einem anderen Serotonin-Reuptake-Hemmer, nennt diese Kombination als Kontraindikation (Fachinformation Citalopram-ratiopharm® April 2002). Die Ursache des Serotonin-Syndroms liegt in der Überstimulation von Serotonin-Rezeptoren, die bei den Triptanen als 5-HT<sub>1</sub>-Agonisten direkt, bei den Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern indirekt erfolgt (IfAp-Index). Migräne und Depression sind zwei Krankheiten, die häufig miteinander auftreten. Die gemeinsame Gabe von einem Triptan mit einem Antidepressivum ist daher nicht auszuschließen (Joffe, Sokolov 1997).

Interaktionen mit oben genannten Symptomen sind nur in Einzelfällen berichtet, meist wird diese Kombination jedoch problemlos vertragen (Sporer 1995 und Gardner, Lynd 1998). Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung sollte erfolgen und gegebenenfalls über Therapiealternativen nachgedacht werden.

(Klassifikation: 3)

### 3.1 Antihistaminika ↔ Makrolide

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren wie Makrolidantibiotika, kann den Metabolismus von Terfenadin verringern. Die Akkumulation von nicht metabolisiertem Terfenadin kann eine QT-Zeitverlängerung im EKG hervorrufen, mit dem Risiko lebensbedrohlicher kardialer Arrhythmien wie z.B. schwerer ventrikulärer Tachykardien, Torsades de pointes und Kammerflimmern (Fachinformation Terfenadin-ratiopharm® Oktober 1998). Auch Mizolastin zeigt diese Eigenschaften (IfAp Index).

Es ist sogar ein Fall beschrieben, bei welchem bereits unter der empfohlenen Terfenadin-Tagesdosis Torsades de pointes auftraten (Honig et al. 1992). Bei einer klinischen Studie mit 9 Probanden konnte bei der gemeinsamen Gabe von Terfenadin und Erythromycin ein Anstieg der Terfenadin-Plasmakonzentration, sowie eine QT-Zeit-Verlängerung beobachtet werden (June, Nasr 1997).

Die gleichzeitige Verabreichung von Terfenadin und Mizolastin mit Makroliden ist kontraindiziert (Fachinformation Terfenadin-ratiopharm® Oktober 1998 und Fachinformation Mizollen® Februar 2001). In diesem Fall sollten andere, die

QT-Zeit nicht beeinflussende, Antihistaminika z.B. Loratadin oder Cetirizin angewendet oder auf ein anderes Antibiotikum ausgewichen werden. Diese Kombination ist also problemlos vermeidbar.

(Klassifikation: 1)

### **3.2 Antihistaminika ⇔ Antiarrhythmika**

Beide Wirkstoffgruppen haben einen QT-Zeit verlängernden Effekt, ventrikuläre Tachykardien einschließlich Torsades de pointes sind daher zu befürchten. Die zeitgleiche Anwendung ist kontraindiziert. (Fachinformation Cordarex® Juli 2002; Fachinformation Terfenadin-ratiopharm® Oktober 1998; June, Nasr 1997)

Eine bisher in der Literatur nicht beschriebene, auf theoretischen Überlegungen basierende Interaktion. Es handelt sich hierbei um eine Therapiekombination, die keinesfalls das Risiko für den Patienten rechtfertigt, da Terfenadin durch andere, nicht die QT-Zeit beeinflussende Substanzen wie z.B. Desloratadin problemlos substituiert werden kann.

(Klassifikation: 1)

### **3.3 Antihistaminika ⇔ Trizyklische Antidepressiva**

Auch diese Wechselwirkung basiert auf theoretischen Erwägungen. Trizyklika wie Amitriptylin können ebenso wie Terfenadin die QT-Zeit im EKG verlängern (Fachinformation Saroten® April 2002). Siehe 3.2

Amitriptylin darf in dieser Kombination nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden (Fachinformation Saroten® April 2002).

Eine Substitution durch QT-neutrale Antihistaminika ist problemlos möglich.

(Klassifikation: 2)

#### 4.1 H<sub>2</sub>-Antagonisten ↔ Trizyklische Antidepressiva

Aufgrund seiner Bindung an Cytochrom P450 (v.a. an CYP 1A2, 2D6 oder 3A4/5) kann Cimetidin den Metabolismus von Substanzen, die ebenfalls über dieses Enzym verstoffwechselt werden, hemmen (Hinrichsen 2000). In mehreren Studien an gesunden Probanden konnten erhöhte Plasmakonzentrationen der Trizyklika beobachtet werden (Henauer, Hollister 1984) und (Sutherland et al. 1987). Bei gleichzeitiger Verabreichung kann deren Wirkung und Wirkdauer somit verstärkt bzw. verlängert sein. Die Beobachtung der Patienten auch in Bezug auf die Nebenwirkungen (beispielsweise Akkomodationsstörungen, Mundtrockenheit oder Miktionsstörungen) ist erforderlich. Gegebenenfalls muss eine Dosisreduktion der TCA erfolgen. (Fachinformation H<sub>2</sub>-Blocker-ratiopharm® Juni 2001)

Eine unnötige Gefährdung des Patienten, da durch die Verwendung von Protonenpumpenhemmern, oder von anderen H<sub>2</sub>-Blockern, wie beispielsweise Ranitidin oder Famotidin, das Risiko einer Interaktion leicht zu vermeiden wäre.

(Klassifikation: 2)

#### 4.2 H<sub>2</sub>-Antagonisten ↔ Opiode

Opiode wie Fentanyl (auch als TTS) werden schnell und extensiv vor allem über CYP 3A4 metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP 3A4-Inhibitoren wie Cimetidin, sind Auswirkungen auf die Wirkdauer und klinisch relevante Nebenwirkungen (z.B. verstärkte Sedation und Atemdepression) nicht auszuschließen. (Fachinformation Durogesic® Februar 2000)

In einer klinischen Studie mit Morphin und Cimetidin konnte an gesunden Probanden eine verstärkte respiratorische Depression beobachtet werden (Lam, Clement 1984). Mit Fentanyl ist dies bisher noch nicht beschrieben.

Durch Verwendung alternativer H<sub>2</sub>-Blocker wie Nizatidin oder Famotidin oder von Protonenpumpenhemmern (z.B. Omeprazol) problemlos zu vermeidende Kombination.

(Klassifikation: 2)

### **4.3 H<sub>2</sub>-Antagonisten ↔ Xanthine**

Ranitidin wirkt wie Cimetidin hemmend auf die Cytochrom-Isoenzyme 1A2, 2D6 und 3A4/5 (Hinrichsen 2000). Siehe 4.1

In klinischen Studien konnte eine Beeinträchtigung des Theophyllin-Abbaus und/oder eine Erhöhung der Theophyllinplasmakonzentration bisher nicht nachgewiesen werden. Es liegen jedoch einzelne Berichte über Patienten vor, bei denen unter Therapie mit Ranitidin und Theophyllin Plasmaspiegel-Erhöhungen und Intoxikationserscheinungen wie Übelkeit, Unruhe, Tremor und Tachykardie aufgetreten sind. So beispielsweise beschrieben von (Hegman, Gilbert 1991). Im Falle einer gemeinsamen Therapie sollten daher die Theophyllinplasmakonzentration kontrolliert und gegebenenfalls eine Dosisanpassung des Theophyllins vorgenommen werden. (Fachinformation Ranitidin-ratiopharm® Januar 2002)

Auch diese Kombination ist sicher nicht zwingend notwendig. Das Risiko einer eventuellen Interaktion lässt sich problemlos durch Verwendung eines alternativen H<sub>2</sub>-Blockers (Famotidin oder Nizatidin) oder eines Protonenpumpenhemmers (z.B. Omeprazol) vermeiden.

(Klassifikation: 2)

### **4.4 H<sub>2</sub>-Antagonisten ↔ Biguanide**

Bei gleichzeitiger Behandlung scheint Cimetidin die tubuläre Sekretion von Metformin kompetitiv zu hemmen, mit der Folge einer erhöhten Gefahr einer le-

bensbedrohlichen Lactatazidose (Somogy et al. 1987, Fachinformation Medibet® Juli 2002).

Auch diese Wechselwirkung ist durch Gabe alternativer H<sub>2</sub>-Blocker oder Protonenpumpenhemmer leicht zu vermeiden.

(Klassifikation: 2)

### **5.1 Ciclosporin ↔ Immunsuppressiva**

Die Kombination mit anderen Immunsuppressiva (in diesem Fall Mycophenolat) kann zu übermäßiger Immunsuppression mit erhöhter Infektanfälligkeit und Bildung maligner Lymphome (vorwiegend Non-Hodgkin-Lymphome und Retikuluzellkarzinome) führen (Rote Liste 2003, Fachinformation Sandimmun® Optoral August 2000). Ciclosporin sollte außer mit Corticosteroiden nicht mit anderen Immunsuppressiva kombiniert werden. Dennoch wird zur Verringerung einer durch Ciclosporin verursachten Nierenschädigung Ciclosporin in zunehmendem Maße mit anderen Immunsuppressiva verabreicht. (Fachinformation Sandimmun® Optoral August 2000). Diese Kombination ist jedoch häufig unvermeidbar.

(Klassifikation: 4)

### **6.1 MAO-Hemmer ↔ Opiode**

Bei gleichzeitiger Therapie von Patienten mit MAO-Hemmstoffen oder bei Vormedikation innerhalb der letzten 14 Tage vor einer Opioid-Applikation sind lebensbedrohende Wechselwirkungen auf Zentralnervensystem, Atmungs- und Kreislauffunktion möglich (Fachinformation Jatrosom® N Dezember 2000, Fachinformation Hustenstillerratiopharm® März 1998).

In Einzelfällen ist es zu Erregung, Kopfschmerzen, Krämpfen, instabilem Blutdruck, Koma und Atemlähmung gekommen, teilweise mit tödlichem Verlauf (Stack et al. 1988) und (Calvisi, Anseau 1999).

Als Mechanismus dieser Interaktion wird eine zentrale Serotoninerhöhung vermutet, da einige Opioide den neuronalen Reuptake von Serotonin blockieren und MAO-Hemmer die Metabolisierung von Serotonin hemmen.

Hier sollte der vorgeschriebene Sicherheitsabstand eingehalten oder auf die gemeinsame Gabe dieser beiden Substanzen verzichtet werden. Alternativen (SSRI oder Trizyklika) stehen zur Verfügung.

(Klassifikation: 1)

## 6.2 MAO-Hemmer ↔ SSRI

Bei gleichzeitiger Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern mit den MAO-Hemmern Tranylcypromin, Moclobemid und Selegilin kann es zu einem Serotonin-Syndrom mit Hyperreflexie, Blutdruckanstieg, Erregung und Hyperthermie - zum Teil mit tödlichem Ausgang - kommen (Fachinformation Aurorix® Juli 2002, Fachinformation Jatrosom® N Dezember 2000 und Fachinformation Antiparkin® Januar 2002). Ein solches „Serotonin-Syndrom“ mit Verwirrtheit, Hyperthermie und Koma wird z.B. von Hodgman et al. (1997) für die Kombination Tranylcypromin-Venlafaxin beschrieben. Die Kombination von MAO-hemmenden Substanzen mit SSRI ist unbedingt zu unterlassen (Fachinformation Jatrosom® N Dezember 2000 Fachinformation Antiparkin® Januar 2002). Die in dieser Studie ermittelte Kombination von Tranylcypromin und Paroxetin ist daher nicht nachvollziehbar. Kann eine Depression mit einer Monotherapie mit einer dieser beiden Substanzen nicht beherrscht werden, so müssen unbedingt andere Therapiealternativen gewählt werden (z.B. eine Trizyklika-Monotherapie). Auch wäre eine Kombination mit Neuroleptika oder Benzodiazepinen oder eine zusätzliche nicht-medikamentöse Therapie denkbar.

(Klassifikation: 1)

### 6.3 MAO-Hemmer ↔ Trizyklische Antidepressiva

Auch mit trizyklischen Antidepressiva sind Wechselwirkungen möglich (Fachinformation Antiparkin® Januar 2002). Nicht-selektive Monoaminoxidasehemmer (Tranlylcypromin) und selektive MAO-B-Hemmer (Selegilin) könne zusammen mit Trizyklika auf Grund ihrer synergistischen Wirkung auf die Serotoninkonzentration im Zentralnervensystem ein Serotoninsyndrom provozieren (IfAp-Index). Für Selegilin, wie im vorliegenden Fall, sind schwere Wechselwirkungen selten, Todesfälle wurden nicht beschrieben (Richard et al. 1997).

Aus Sicherheitsgründen sollten trizyklische Antidepressiva erst 2 Wochen nach Absetzen von Selegilin beziehungsweise Tranlylcypromin verabreicht werden. Erscheint eine Kombinationstherapie im Einzelfall unverzichtbar, so muss der Patient sorgfältig überwacht werden. (Fachinformation Antiparkin® Januar 2002, Fachinformation Jatrosom® N Dezember 2000)

Diese Kombinationstherapie kann durchaus notwendig sein, da das Parkinson-Syndrom mit einer depressiven Symptomatik einhergehen kann (Poeck, Hacke 1998), und die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer in diesem Fall keine Alternative darstellen (siehe 6.2).

(Klassifikation: 4)

### 7.1 Fibrate ↔ Orale Antikoagulantien

Eine klinisch bedeutsame Wirkungsverstärkung und erhöhte Blutungsgefahr wurde nach gleichzeitiger Anwendung von Phenprocoumon mit Fibraten beobachtet (Fachinformation Marcumar® August 2001). Fälle erhöhter Blutungsneigung und Blutungskomplikationen mit Antikoagulantien vom Cumarin-Typ (Phenprocoumon und Warfarin) werden z.B. von Zimmermann et al. (1978) und Rindone, Keng (1998) berichtet.

Fibrate verstärken möglicherweise die hemmende Wirkung auf die Vitamin K abhängige Gerinnungsfaktorsynthese. Eine sorgfältige Überwachung des INR - Wertes insbesondere am Anfang und nach Abbruch einer gemeinsamen The-

rapie mit Antikoagulantien vom Cumarin-Typ ist daher notwendig. (Fachinformation Fenofibrat-ratiopharm® August 2000, IfAp-Index).

Eine Therapie, bei welcher unbedingt eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen sollte.

(Klassifikation: 3)

## 7.2 Fibrate ↔ CSE-Hemmer

Fibrate sollen wegen der Gefahr einer Rhabdomyolyse nicht mit HMG-CoA-Reduktasehemmern kombiniert werden (Fachinformation Lipanthyl® April 2001).

Fälle von schwerer Myopathie und Rhabdomyolyse werden berichtet (Tal et al. 1997). Der Mechanismus ist nicht geklärt, ein additiver Effekt könnte jedoch eine Rolle spielen, da beide Lipidsenker-Typen bereits in der Monotherapie Rhabdomyolysen verursachen können (IfAp-Index).

Eine seltene aber schwerwiegende Wechselwirkung.

Diese Kombination entsprach im Untersuchungszeitraum (Quartal I/03) bei der Behandlung von Risikopatienten durchaus den damaligen Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (Stand 1999) (Arzneiverordnungen 2002). Diese Kombination darf jedoch nur in Ausnahmefällen bei Patienten mit hohem Risiko angewendet werden. Ansonsten ist die Kombination Fibrate-Anionenaustauscher bzw. Statine-Anionenaustauscher anzuwenden. Dieses potentielle Interaktionspaar wurde jedoch insgesamt 18 Mal verordnet. Vor dem Hintergrund der Marktrücknahme von Cerivastatin (Lipobay®) im Jahr 2001, aufgrund vermehrter schwerer, teilweise tödlicher, Nebenwirkungen bei gemeinsamer Gabe mit dem Fibrat Gemfibrozil, sollte diese Therapiekombination nur nach strengster Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden.

(Klassifikation: 3)

### 7.3 Fibrate ↔ Sulfonylharnstoffe

Die Wirkung von oralen Sulfonylharnstoffen kann durch Fibrate verstärkt werden (Fachinformation Fenofibrat-ratiopharm® August 2000). Als Folge können hypoglykämische Reaktionen auftreten (Fachinformation Glibenclamid-ratiopharm® Juni 2001).

Die Kombinationstherapie mit diesen beiden Substanzgruppen führt zu erhöhten Sulfonylharnstoff-Plasmakonzentrationen. Als mögliche Ursache wird eine Fibrat-bedingte Hemmung von CYP 2C9 diskutiert. (ABDA-Datenbank 150, Niemie et al. 2001)

Eine sorgfältige Blutzuckerüberwachung, sowie eine Dosisanpassung der Sulfonylharnstoffe, insbesondere bei Therapiebeginn und Therapieabbruch mit Fibraten, ist daher unbedingt erforderlich (IfAp-Index).

Auch sollte über eine Therapieumstellung auf CSE-Hemmer nachgedacht werden, die diese Interaktion nicht zeigen, denn die Hypoglykämie ist ein nicht zu vernachlässigendes Risiko für den Patienten. Eine Behandlung, die also nur nach ernster Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen sollte.

(Klassifikation: 3)

### 8.1 Allopurinol ↔ Orale Antikoagulantien

Bei zeitgleicher Gabe dieser beiden Substanzen wurde eine verstärkte Blutungsneigung beobachtet (Pond et al. 1975). Antikoagulantien vom Cumarin-Typ können aufgrund einer Interferenz mit dem oxidativen Metabolismus in ihrer Wirkung verstärkt werden. Eine sorgfältige Kontrolle der Gerinnungsparameter gegebenenfalls mit Dosisanpassung ist daher notwendig. (Fachinformation Zylorel® Dezember 2001)

Eine Kombination, die sich bei entsprechender Erkrankung des Patienten kaum vermeiden lässt, die aber einer sorgfältigen Überwachung bedarf.

(Klassifikation: 4)

## 8.2 Allopurinol ↔ Purinanaloga

Bei gemeinsamer Gabe von Azathioprin und Allopurinol sind Blutbildschäden (Anämie, Leukopenie, Panzytopenie) möglich (Cummins et al. 1996).

Allopurinol hemmt die Xanthinoxidase und verringert somit die Umwandlung der biologisch aktiven 6-Thioinosinsäure in die biologisch inaktive 6-Thioharnsäure von Azathioprin. Bei einer Kombinationstherapie muss daher die Azathioprin-Dosis auf 25% der üblichen Menge reduziert werden. (Fachinformation Imurek® November 2001)

Die immunsuppressive Therapie sowie die zytostatische Therapie führen häufig zu Hyperurikämien, die diese Kombinationsbehandlung notwendig machen. Dosisreduktion und sorgfältige Blutbildkontrollen sind daher zwingend erforderlich, um das Risiko für diese schwerwiegende Interaktion zu minimieren (IfAp-Index).

(Klassifikation: 4)

## 9.1 Amiodaron ↔ Orale Antikoagulantien

Amiodaron kann den gerinnungshemmenden Effekt von Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin) verstärken (Fachinformation Cordarex® Juli 2002). Eine klinisch bedeutsame Wirkungsverstärkung und erhöhte Blutungsgefahr konnten beobachtet werden (Fachinformation Marcumar® August 2001). Ernste Blutungskomplikationen wie gastrointestinale Blutungen, Hämaturie oder Epistaxis sind mit Warfarin beschrieben (Hamer et al. 1982). Daher sollten während und nach der Behandlung eine engmaschige Kontrolle der Gerinnungsparameter und gegebenenfalls eine Dosisanpassung erfolgen (Fachinformation Cordarex® Juli 2002). Ursache dieser Interaktion ist möglicherweise die CYP 3A4 hemmende Wirkung von Amiodaron (IfAp-Index).

Eine Medikamentenkombination, die sich bei entsprechender Erkrankung des Patienten kaum vermeiden lässt.

(Klassifikation: 4)

## 9.2 Amiodaron ↔ Betablocker

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron, einem Klasse-IV-Antiarrhythmikum, und Betarezeptorenblockern kann zu exzessiven Bradykardien, höhergradigen atrioventrikulären Überleitungsstörungen und additiven kardiodepressiven Effekten führen (Fachinformation Cordarex® Juli 2002). So wird ein Fall berichtet, bei welchem Bradykardie und Sinusarrest auftraten (Marcus 1983).

Diese Kombination ist kontraindiziert (Fachinformation Cordarex® Juli 2002). Über Therapiealternativen sollte nachgedacht werden.

(Klassifikation: 1)

## 9.3 Amiodaron ↔ Trizyklische Antidepressiva

Eine bisher in der Literatur nicht beschriebene, jedoch auf theoretischen Überlegungen basierende Interaktion, da beide Interaktionspartner die QT-Zeit im EKG verlängern (Fachinformation Cordarex® Juli 2002; Fachinformation Saroten® April 2002, IfAp-Index). Beide Substanzen können schon in der Monotherapie Kammertachykardien einschließlich Torsades de pointes auslösen (Jorens et al. 1989; Swanson et al. 1997). Lt. Hersteller ist diese Kombination kontraindiziert (Fachinformation Cordarex® Juli 2002).

Da trizyklische Antidepressiva meist problemlos durch Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer ersetzt werden können, erscheint es unverständlich das Risiko einer so schwerwiegenden Interaktion einzugehen.

(Klassifikation: 1)

## 9.4 Amiodaron ↔ Hydantoine

Amiodaron kann bei zeitgleicher Verabreichung mit Phenytoin die Phenytoin-Plasmakonzentration erhöhen, und somit Symptome einer Phenytoin-

Überdosierung wie Schwindel, Tremor und Sehstörungen verursachen. Da sich die gemeinsame Gabe dieser beiden Interaktionspartner bei einer entsprechenden Krankheitskonstellation nicht vermeiden lässt, sollte die Phenytoin-Plasmakonzentration überwacht, auf eventuelle Intoxikationserscheinungen geachtet, und gegebenenfalls die Dosis reduziert werden. (Fachinformation Cordarex® Juli 2002; Nolan et al. 1990)

Ursache dieser Interaktion ist die Hemmung des Cytochrom-Isoenzym CYP 3A4, welches Phenytoin metabolisiert, durch Amiodaron (IfAp-Index).

Eine Arzneimittelkombination, die bei entsprechender Erkrankung des Patienten kaum vermeidbar ist.

(Klassifikation: 4)

### **10.1 Orale Antikoagulantien ↔ Cotrimoxazol**

Cotrimoxazol verstärkt die blutgerinnungshemmende Wirkung von oralen Antikoagulantien (Cumarinen). Ein erhöhtes Blutungsrisiko ist die Folge. (Fachinformation Marcumar® August 2001, Fachinformation Cotrim-ratiopharm® Juni 2001, O`Reilly, Motley 1979)

Unter Phenprocoumon-Behandlung sollten alternative Antibiotika verwendet werden (ABDA-Datenbank 150, IfAp-Index). Eine vermeidbare Therapiekombination.

(Klassifikation: 2)

### **10.2 Orale Antikoagulantien ↔ Antiöstrogene**

Bei der gemeinsamen Therapie mit Antikoagulantien vom Cumarin-Typ (Phenprocoumon und Warfarin) und dem Antiöstrogen Tamoxifen kann es zu einer Prothrombinzeit-Verlängerung kommen (Fachinformation Nolvadex® Februar 2002). In der Literatur sind für die Kombination Tamoxifen/Warfarin Blutungskomplikationen beschrieben (Lodwick et al. 1987) und (Tenni et al. 1989). Sollte

Sollte die zeitgleiche Gabe dieser beiden Substanzgruppen notwendig sein, so ist eine sorgfältige Überwachung der Gerinnungsparameter unbedingt erforderlich (Fachinformation Nolvadex® Februar 2002).

Der genaue Mechanismus dieser Interaktion ist nicht geklärt.

Eine Arzneimittelkombination, die bei entsprechender Erkrankung des Patienten kaum vermeidbar ist.

(Klassifikation: 4)

### **10.3 Orale Antikoagulantien ⇔ Hypericum perforatum Extrakt**

In Einzelfällen wurde bei der gemeinsamen Anwendung von johanniskrauthaltigen Zubereitungen mit oralen Antikoagulantien vom Cumarin-Typ (Phenprocoumon, Warfarin) eine Verringerung der blutgerinnungshemmenden Wirkung, sowie erniedrigte Cumarin-Blutspiegel gefunden. Diese Wechselwirkung wird über eine Induktion des Cytochrom-P 450-Isoenzym 3A4 durch Inhaltsstoffe von Herba Hyperici hervorgerufen. (Fachinformation Esbericum forte ® September 2001, Maurer et al. 1999)

Bei gleichzeitiger Einnahme ist daher insbesondere zu Beginn und nach Absetzen der Behandlung eine engmaschige Kontrolle der Gerinnungsparameter, sowie gegebenenfalls eine Dosisanpassung notwendig (Fachinformation Marcumar® August 2001, Fachinformation Esbericum forte ® September 2001).

Vor Therapiebeginn ist eine ernste Nutzen-Risiko-Abwägung unbedingt erforderlich, über Behandlungsalternativen sollte nachgedacht werden.

(Klassifikation: 3)

### **10.4 Orale Antikoagulantien ⇔ Acetylsalicylsäure**

Es besteht ein erhöhtes Risiko für klinisch bedeutsame Blutungskomplikationen (v. a. Hämorrhagie und starke gastrointestinale Blutungen) durch additive Wirkung beider Interaktionspartner auf die Blutgerinnung (Cappelleri et al. 1995,

ABDA-Datenbank 150, Fachinformation Marcumar® August 2001). Acetylsalicylsäure als Analgetikum ist bei marcumarisierten Patienten streng kontraindiziert (ASS-ratiopharm® März 2002). Als Alternative stehen vor allem Paracetamol, mit Vorsicht auch Ibuprofen oder Naproxen zur Verfügung. Als Thromboseprophylaxe werden in der Regel entweder Acetylsalicylsäure oder ein orales Antikoagulans verwendet. Es gibt jedoch Studien z.B. (Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework, 1998), die ein günstigeres Nutzen/Risiko-Verhältnis der Kombination von oralem Antikoagulans und niedrig dosiertem ASS im Vergleich zur Monotherapie zeigen. Diese Kombinationstherapie sollte jedoch unbedingt unter sorgfältigster INR-Kontrolle erfolgen. (Fachinformation HerzASS-ratiopharm® Januar 2001, IfAp-Index)

In der vorliegenden Auswertung konnte leider nicht zwischen Interaktionen mit niedrig dosiertem und hoch dosiertem ASS differenziert werden, da keine Angaben zur Wirkstoffstärke der verordneten Medikamente vorlagen.

(Klassifikation: 5)

### **10.5 Orale Antikoagulantien ↔ Hydantoine**

Bei der gemeinsamen Einnahme kann es sowohl zu einer Erhöhung der Serumkonzentration von Phenytoin, als auch zu einer Erniedrigung der Serumkonzentration der oralen Antikoagulantien kommen (Fachinformation Phenhydan® Januar 1999). Eine klinische Studie mit Patienten zeigt eine Hemmung des Phenytoin-Metabolismus mit einer erhöhten Halbwertszeit und einem erhöhten Phenytoin-Blutspiegel (Skovsted et al. 1976).

Eine Phenytoin-Intoxikation ist mit Phenytoin und Dicoumarol beschrieben (Hansen et al. 1966).

Bei entsprechender Erkrankung des Patienten kaum zu vermeidende Kombination, die einer engmaschigen Überwachung der Blutgerinnungsparameter als auch der Phenytoin-Plasmakonzentration bedarf (IfAp-Index).

(Klassifikation: 4)

### **11.1 CSE-Hemmer ⇔ Makrolide**

Seltene aber schwere Interaktion.

Das Risiko eine Myopathie und Rhabdomyolyse mit Nierenversagen infolge einer Myoglobinurie zu entwickeln ist für HMG-CoA-Reduktasehemmer bei gleichzeitiger Anwendung von Makroliden erhöht (Fachinformation Sortis® Juli 2002). Ein Fall, bei welchem es zum Auftreten einer Rhabdomyolyse kam, wird von (Grunden, Fisher 1997) beschrieben.

Makrolide hemmen CYP 3A4 (siehe 1.3), durch welches außer Fluvastatin alle CSE-Hemmer (Pravastatin nur in geringem Maße) metabolisiert werden (IfAp-Index). Die gleichzeitige Gabe beider Substanzen kann zu erhöhten Statin-Plasmakonzentrationen führen (Amsden et al. 2002, Kantola et al. 1998, Fachinformation Sortis® Juli 2002).

Bei Patienten, die mit Atorvastatin, Lovastatin oder Simvastatin behandelt werden, sollte auf die Anwendung von Erythromycin, Clarithromycin und Telithromycin verzichtet werden (Fachinformation Ketek® Juli 2002, IfAp-Index).

Da meist genügend Alternativen zur Verfügung stehen, eine eher unnötige Gefährdung des Patienten.

(Klassifikation: 2)

### **11.2 CSE-Hemmer ⇔ Herzglykoside**

Werden Patienten mit Atorvastatin oder Simvastatin, und zusätzlich mit Digoxin behandelt, so kann es zu mäßig erhöhten Digoxin-Plasmakonzentrationen kommen. Als Ursache wird eine p-Glykoprotein bedingte Hemmung der

intestinalen Digoxin-Sekretion vermutet. (Boyd et al. 2000, Fachinformation Denan® Juni 2002, Fachinformation Sortis® Juli 2002)

Eine Interaktion der beiden HMG-CoA-Reduktasehemmer Atorvastatin und Simvastatin mit den Digoxin-Derivaten Acetyldigoxin und Metildigoxin ist bisher nicht beschrieben, wird aber vermutet und nur im IfAp-Index bzw. in der ABDA-Datenbank, nicht dagegen in den einzelnen Fachinformationen erwähnt. Da aber Digitalis und seine Derivate über eine nur geringe therapeutische Breite verfügen, kann es zu Symptomen einer Digitalis-Überdosierung wie Übelkeit, Schwindel, Farbsehen und Herzrhythmusstörungen kommen. Bei Kombination dieser beiden Substanzgruppen sollte daher zur Sicherheit auf die alternativen CSE-Hemmer Lovastatin, Pravastatin oder Fluvastatin umgestiegen, oder eine sorgfältige Digoxin-Plasmakonzentrationskontrolle durchgeführt werden (IfAp-Index).

Vor Beginn dieser Therapie ist eine Nutzen-Risiko-Abwägung unbedingt erforderlich.

(Klassifikation: 3)

### 11.3 CSE-Hemmer ↔ Amiodaron

Seltene aber schwere Interaktion.

Myopathien und Rhabdomyolyse können auftreten (Roten et al. 2004). Ursache der Wechselwirkung ist die Hemmung des Cytochrom-P 450 Isoenzym 3A4 durch Amiodaron (Fachinformation Cordarex® Juli 2002). Eine Wechselwirkung mit Amiodaron muss für Lovastatin, Atorvastatin und Simvastatin erwartet werden. Fluvastatin und Pravastatin werden nicht, beziehungsweise nur in geringem Ausmaß durch dieses Enzym metabolisiert, eine Interaktion ist daher nicht zu erwarten (IfAp-Index).

Die Kombination von Statinen mit Cytochrom P450 3A4 Hemmstoffen ist nur mit Vorsicht anzuwenden (Fachinformation Sortis® Juli 2002).

Hier ist eine Nutzen-Risiko-Abwägung unbedingt erforderlich. Die Behandlung sollte möglichst mit den interaktionsärmeren CSE-Hemmern Fluvastatin oder

Pravastatin erfolgen. Auch kann über eine Therapie mit alternativen Lipidsenkern nachgedacht werden.

(Klassifikation: 3)

#### **11.4 CSE-Hemmer ⇔ Ca-Antagonisten**

CYP 3A4-Inhibitoren wie Diltiazem und Verapamil erhöhen die Statinkonzentration im Blut und so das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse (Arzneiverordnungen 2002, Kantola et al. 1998, Mousa et al. 2000).

Vor Therapiebeginn ist eine ernste Nutzen-Risiko-Abwägung unbedingt erforderlich. Die Behandlung mit alternativen Calciumantagonisten (Dihydropyridinderivate) kann erwogen werden.

(Klassifikation: 3)

#### **11.5 CSE-Hemmer ⇔ Ciclosporin**

Ciclosporin ist ein starker Inhibitor von CYP 3A4 und kann daher die Plasmakonzentration der HMG-CoA-Reduktasehemmer und somit auch das Rhabdomyolyserisiko erhöhen (Fachinformation Zocor® Januar 2001). Siehe 11.1. Interaktionen sind bisher mit Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin beschrieben (Malz et al. 1999, Norman et al. 1988, Ichimaru et al. 2001). Bei der Kombination Pravastatin-Ciclosporin traten bisher in kontrollierten klinischen Studien keine Myopathien oder Rhabdomyolysen auf. Vorsicht ist aber auch hier geboten. (Fachinformation Pravasin® protect August 2001)

Bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin und Ciclosporin sollte die maximale Dosis von 10 mg Simvastatin nicht überschritten werden (Fachinformation Zocor® Januar 2001). Die gleichzeitige Gabe von Pravastatin muss unter der sorgfältigen Überwachung der Serum-Kreatin-Phosphokinasewerte und der Ciclosporin-Konzentrationen im Plasma erfolgen (Fachinformation Pravasin® protect August 2001). Hier wäre auch zu überlegen, ob nicht eine Therapie mit Flu-

vastatin, welches nicht von CYP 3A4 metabolisiert wird (siehe 11.1), erfolgen sollte.

Eine Nutzen-Risiko-Abwägung vor Behandlungsbeginn ist unbedingt erforderlich.

(Klassifikation: 3)

### **12.1 Makrolide ↔ Herzglykoside**

Bei der gleichzeitigen Einnahme von Makroliden und Digoxin kann in Einzelfällen eine Erhöhung der Resorption von Digoxin und der Digoxin-Blutkonzentration beobachtet werden. Dies gilt auch für andere Herzglykoside (Fachinformation Rulid® Juli 2001). Etliche Fälle von Digoxin-Intoxikationen werden bei dieser Therapiekombination berichtet. So z.B. von (Corallo, Rogers 1996) und (Laberge, Martneau 1997).

Bei 10-15% der Patienten werden Digoxin-Derivate durch das Darmbakterium *Eubacterium lentum* abgebaut. Makrolid-Antibiotika schädigen diesen Keim und können somit zu erhöhten Digoxin-Plasmakonzentrationen führen (ABDA-Datenbank 150). Bei einer Therapie von digitalisierten Patienten mit Makrolid-antibiotika muss daher verstärkt auf die Digoxin-Plasmakonzentration geachtet werden. (IfAp-Index, Fachinformation Klacid®, Februar 1999)

Es stehen alternative Antibiotika zur Verfügung. Eine vermeidbare Kombination.

(Klassifikation: 2)

### **12.2 Makrolide ↔ Theophyllin**

Makrolide sind CYP3A4-Inhibitoren. Siehe 1.3

Bei gleichzeitiger Medikation mit Makrolidantibiotika und Theophyllin kann es daher zu verzögertem Theophyllin-Abbau und/oder zu erhöhten Theophyllin-Plasmakonzentrationen und somit zu vermehrten Theophyllin-Nebenwirkungen wie Krampfneigung, Tachykardie, Unruhe und Schwindel kommen. Eine

therapiebegleitende Überwachung der Theophyllin-Serumkonzentration wird daher empfohlen. (Fachinformation Rulid® Juli 2001, Fachinformation Solosin® Dezember 2001)

In der Literatur sind einige Fälle dieser Interaktion beschrieben so z.B. von (Prince et al. 1981), (Green, Clementi 1983) und (Thomson et al. 1987).

Wenn möglich, sollte auf diese Kombination verzichtet, und durch therapeutische Alternativen wie z.B. die Gyrasehemmer Ciprofloxacin, Ofloxacin oder Levofloxacin ersetzt werden. Vor Therapiebeginn sollte daher unbedingt eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

(Klassifikation: 3)

### **12.3 Makrolide ⇔ Valproinsäure**

Bei gleichzeitiger Anwendung von Erythromycin und Valproinsäure kann, als Ergebnis eines verminderten hepatischen Metabolismus, die Valproinsäure-Konzentration im Blut erhöht sein (Fachinformation Convulex® August 2002, Fachinformation Valproinsäure-ratiopharm® März 2001). In der Folge kann es zu Symptomen der Valproinsäure-Überdosierung kommen. So ist der Fall einer Epilepsiepatientin bekannt, die unter Valproinsäure-Erythromycin-Therapie Intoxikationssymptome wie Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Konfusion und eine verwaschene Sprache entwickelt hat (Redington et al. 1992).

Da andere Makrolide CYP in geringerem Ausmaß hemmen wie Erythromycin, sollten diese zum Einsatz kommen. Auch die Anwendung alternativer Antibiotika kann erwogen werden. Eine vermeidbare Therapiekombination.

(Klassifikation: 2)

### **12.4 Makrolide ⇔ Neuroleptika**

Eine theoretisch zu erwartende, jedoch bisher nicht beschriebene Wechselwirkung.

Auch hier handelt es sich um eine Interaktion zwischen einem CYP 3A4 Substrat (Quetiapin) und einem CYP 3A4 Inhibitor (Telithromycin).

Diese Kombination sollte nicht angewendet werden. (Fachinformation Ketek® Juli 2002, Fachinformation Seroquel® Mai 2001)

Eine vermeidbare Therapiekombination, da nicht alle Makrolidantibiotika diese Wechselwirkung zeigen. Auch stehen alternative Antibiotika zur Verfügung.

(Klassifikation: 2)

### 12.5 Makrolide ↔ Trizyklische Antidepressiva

Bei gleichzeitiger Gabe dieser beiden Substanzen kann es zum Auftreten von Torsades de pointes mit symptomatischem Schwindel und Ohnmachtsanfällen kommen. In seltenen Fällen können diese dann in Kammerflimmern und Herzstillstand übergehen. (IfAp-Index) Eine bisher nicht beschriebene, jedoch theoretisch mögliche Wechselwirkung. Beide Interaktionspartner verlängern im EKG die QT-Zeit. (Fachinformation Saroten® April 2002, Fachinformation Ketek® Juli 2002). In der Literatur sind sogar Fälle beschrieben, bei welchen es bereits unter alleiniger Makrolidtherapie zum Auftreten von Torsades de pointes kam. So beispielsweise beschrieben für Clarithromycin (Kamochi et al. 1999) und für Erythromycin (Gitler et al. 1994). Diese Kombination sollte möglichst vermieden werden (Fachinformation Saroten® April 2002, Fachinformation Ketek® Juli 2002, IfAp-Index). Ist sie jedoch unumgänglich, so muss sie unter sorgfältiger klinischer und elektrokardiographischer Überwachung vorgenommen werden. Bei einer QT-Zeit-Verlängerung von mehr als 20-30% soll die Therapie abgebrochen werden. (IfAp-Index) Für das Auftreten von Torsades de pointes sind einige Risikofaktoren (weibliches Geschlecht, hohes Lebensalter, vorbestehende Herzkrankheiten, hohe Dosierung, Interaktionen, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie sowie angeborenes QT-Syndrom) beschrieben. Eine Analyse von mit 249 mit Nicht-Herztherapeutika behandelten Torsades de pointes-Patienten zeigt, dass fast alle Patienten mindestens einen oder mehrere Risikofaktoren haben. (Zeltser et al. 2003)

Auch hier ein eher unnötiges Risiko für den Patienten, da nur Erythromycin, Clarithromycin, Spiramycin und Telithromycin diese Interaktion zeigen. Siehe 12.4.

(Klassifikation: 2)

### **12.6 Makrolide ↔ SSRI**

Ein additiver kardiotoxischer Effekt, da sowohl die Makrolidantibiotika, als auch die Serotonin-Reuptake-Hemmer Paroxetin und Fluoxetin die QT-Zeit im EKG verlängern können (ABDA-Datenbank 150, IfAp-Index).

Eine bisher nicht publizierte, jedoch theoretisch zu erwartende Wechselwirkung, die nur in der ABDA-Datenbank bzw. im IfAp-Index, nicht jedoch in den Fachinformationen erwähnt ist.

Eher unnötiges Risiko, denn Alternativen sind verfügbar. Siehe 12.5.

(Klassifikation: 2)

### **12.7 Makrolide ↔ Antiarrhythmika**

Eine bisher nicht publizierte, jedoch theoretisch zu erwartende Interaktion. Denn sowohl Amiodaron, als auch Sotalol haben QT-Zeit verlängernde Eigenschaften. Bei der gleichzeitigen Verabreichung mit anderen QT-verlängernden Substanzen wie Makroliden besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten proarrhythmischer Wirkungen (Fachinformation Cordarex® Juli 2002, Fachinformation Sotalex® Mai 2001).

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron und Makrolidantibiotika ist kontraindiziert (Fachinformation Cordarex® Juli 2002). Ein Ausweichen auf andere Antibiotika ist hier ein Muss, zumal nur wenige Makrolide (Erythromycin, Clarithromycin und Spiramycin) von dieser Wechselwirkung betroffen sind. Es stehen also ausreichend Alternativen zur Verfügung. Siehe 12.5

(Klassifikation: 1)

### 12.8 Makrolide ↔ Antiparkinson-Medikamente

Auch dies eine bisher in der Literatur nicht beschriebene, jedoch theoretisch mögliche Wechselwirkung.

Denn für Amantadin sind Einzelfälle berichtet, bei welchen es zu QT-Verlängerung, Herzrhythmusstörungen, Kammerflimmern und Torsades de pointes kam. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls zur Verlängerung der QT-Zeit führen, wie z.B. Makrolidantibiotika, ist kontraindiziert. (Fachinformation PK-Merz® August 2001) Siehe 12.5

Alternative, QT-neutrale Antibiotika stehen zur Verfügung. Die gemeinsame Gabe beider Substanzen sollte unterbleiben.

(Klassifikation: 1)

### 12.9 Makrolide ↔ Carbamazepin

Makrolide hemmen das Cytochrom-P-450 Isoenzym 3A4 (siehe 1.3), welches die Metabolisierung von Carbamazepin katalysiert (ABDA-Datenbank 150). Bei gleichzeitiger Therapie mit beiden Wirkstoffen kann es daher zu erhöhten Carbamazepin-Plasmakonzentrationen und somit zu Symptomen wie Schwindel, Ataxie, Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen kommen (Fachinformation Tegretal® Februar 2002, Yasui et al. 1997, Hedrick et al. 1983). Alternativ sollten Azithromycin oder Roxithromycin verwendet werden (IfAp-Index).

Diese Kombinationstherapie ist vermeidbar, und ist daher eine eher unnötige Gefährdung des Patienten.

(Klassifikation: 2)

### 13.1 Cotrimoxazol ↔ Hydantoine

Sulfamethoxazol, (ein Bestandteil von Cotrimoxazol) ist ein Inhibitor der Cytochrom-P-450 Isoenzyme CYP 2C8 und CYP 2C9 (IfAp-Index). Die Elimination

von Phenytoin ist somit vermindert, die Phenytoin-Plasmakonzentration erhöht (Hansen et al. 1979). Eine verstärkte Phenytoinwirkung ist möglich (Fachinformation Bactoreduct® Juli 2002). Diese Kombination sollte möglichst vermieden werden. Ist dies nicht möglich, sollten eine Plasmaspiegelbestimmung und gegebenenfalls eine Dosisanpassung erfolgen (IfAp-Index).

Alternative Antibiotika stehen zur Verfügung. Diese Kombinationstherapie kann vermieden werden.

(Klassifikation: 2)

### **13.2 Cotrimoxazol ⇔ Antiarrhythmika**

Bei gleichzeitiger Anwendung beider Substanzen besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Kammerarrhythmien einschließlich Torsades de pointes. Denn sowohl Cotrimoxazol als auch Amiodaron und Sotalol haben die Eigenschaft, die QT-Zeit im EKG zu verlängern (Fachinformation Bactoreduct® Juli 2002, Fachinformation Cordarex® Juli 2002, Fachinformation Sotalex® Mai 2001). Siehe 3.1 und 12.5

Die gleichzeitige Einnahme von Amiodaron und QT-Zeit-verlängernden Arzneimitteln ist kontraindiziert (Fachinformation Cordarex® Juli 2002).

Die Wechselwirkung ist bislang nicht in der Literatur dokumentiert. Beide Substanzengruppen können jedoch bereits in der Monotherapie Torsades de pointes auslösen. So werden in der Literatur z.B. Fälle für Amiodaron (Nkomo, Shen 2001), Sotalol (Arstall et al. 1992) und Cotrimoxazol (Lopez et al. 1987) beschrieben. Die Konsequenzen die sich aus diesen theoretischen Überlegungen ergeben sind jedoch so schwerwiegend, dass sie nicht ignoriert, und diese Kombinationen möglichst vermieden werden sollten (IfAp-Index). Alternative Antibiotika sind verfügbar.

(Klassifikation: 1)

### 13.3 Cotrimoxazol ⇔ Trizyklische Antidepressiva

Beide Interaktionspartner können im EKG die QT-Zeit verlängern (Fachinformation Bactoreduct® Juli 2002, Fachinformation Saroten® April 2002, IfAp-Index).

Eine theoretisch zu erwartende Interaktion. Siehe 13.2 und 12.5

Die gleichzeitige Anwendung von trizyklischen Antidepressiva wie z.B. Amitriptylin und Arzneimitteln, die die QT-Zeit verlängern, ist zu vermeiden (IfAp-Index, Fachinformation Saroten® April 2002).

Eine in unserem Datensatz häufig (25-mal) beobachtete Therapiekombination, vermutlich, weil es sich bei Cotrimoxazol um einen bewährten, gut verträglichen und kostengünstigen Wirkstoff handelt. In diesem Fall wäre es jedoch sicher angebracht, ein anderes Antibiotikum auszuwählen. Alternativen stehen reichlich zur Verfügung. Eine vermeidbare Therapiekombination.

(Klassifikation: 2)

### 13.4 Cotrimoxazol ⇔ Antihistaminika

Theoretisch zu erwartende Wechselwirkung. Siehe 13.2 und 12.5

Auch das Antihistaminikum Terfenadin kann im EKG das QT-Intervall verlängern. Kombinationsbehandlungen mit anderen QT-verlängernden Substanzen sind kontraindiziert. (Fachinformation Terfenadin-ratiopharm® Oktober 1998)

Mit Cetirizin, Loratadin oder Desloratadin stehen moderne, QT-neutrale Antihistaminika zur Verfügung. Diese Kombinationstherapie ist leicht vermeidbar und sollte unterbleiben.

(Klassifikation: 1)

### 13.5 Cotrimoxazol ⇔ Neuroleptika

Theoretisch zu erwartende Wechselwirkung. Siehe 13.2 und 12.5

Auch bei Haloperidol, einem Neuroleptikum ist in seltenen Fällen eine Verlängerung der QT-Zeit beobachtet worden, bei der gleichzeitigen Anwendung mit anderen QT-verlängernden Arzneimitteln ist daher Vorsicht angebracht (Fachinformation Haldol®-Janssen September 1999).

Alternative Antibiotika sind verfügbar. Eine vermeidbare Therapiekombination.  
(Klassifikation: 2)

### **13.6 Cotrimoxazol ↔ SSRI**

Auch hier wieder ein additiver kardiotoxischer Effekt, da auch die Serotonin-Reuptake-Hemmer Paroxetin und Fluoxetin die QT-Zeit im EKG verlängern können (ABDA-Datenbank 150, IfAp-Index). Eine bisher nicht aufgetretene, jedoch theoretisch zu erwartende Wechselwirkung, die nur in der ABDA-Datenbank bzw. im IfAp-Index, nicht jedoch in den Fachinformationen erwähnt ist. Siehe 13.2 und 12.5

Alternative Antibiotika stehen zur Verfügung. Eine vermeidbare Therapiekombination.

(Klassifikation: 2)

### **13.7 Cotrimoxazol ↔ Antiparkinson-Medikamente**

Die gleichzeitige Anwendung von Amantadin mit Arzneimitteln, für die eine Verlängerung des QT-Intervalls bekannt ist, wie beispielsweise Cotrimoxazol, ist kontraindiziert (Fachinformation PK-Merz® August 2001).

Eine bisher in der Literatur nicht beschriebene, jedoch theoretisch zu erwartende Interaktion (IfAp-Index). Siehe 13.2 und 12.5

Alternative Antibiotika stehen zur Verfügung Diese Kombinationstherapie ist leicht vermeidbar und sollte unterbleiben.

(Klassifikation: 1)

### 14.1 Gyrasehemmer ↔ Antiarrhythmika

Die Gyrasehemmer Moxifloxacin und Gatifloxacin, sowie die Antiarrhythmika Amiodaron, Sotalol und Flecainid wirken QT-Zeit verlängernd (IfAp-Index, Rote Liste 2003). Ein additiver kardiotoxischer Effekt beider Wirkstoffklassen mit einem gesteigerten Risiko für schwere, lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien (besonders Torsades de pointes) ist die Folge. Diese Kombination ist kontraindiziert. (Fachinformation Bonoq® Mai 2002, Fachinformation Avalox® Mai 2002)

In der Literatur sind Fälle berichtet, bei welchen es bereits unter einer Monotherapie mit Gyrasehemmern zum Auftreten von Torsades de pointes kam. So berichten beispielsweise Ansari, Chopra (2004) von einer Patientin, die unter Gatifloxacin-Therapie eine Synkope mit deutlicher Prolongation des QT-Intervalls entwickelte. Ein eher unnötiges Risiko für den Patienten. Da nur die neuen Gyrasehemmer Gatifloxacin und Moxifloxacin diese Eigenschaft haben, sollte es in der Regel möglich sein, sie durch einen der älteren Gyrasehemmer oder ein Antibiotikum einer anderen Wirkstoffklasse zu ersetzen. Siehe 3.1. und 12.5. Diese Therapie sollte unterbleiben.

(Klassifikation: 1)

Anmerkung: Gatifloxacin (Bonoq®) wurde 2004 von der Firma Grünenthal vom europäischen Markt genommen. Es ist in den USA unter dem Handelsnamen Tequin® (Hersteller: Bristol-Myers Squibb) nach wie vor erhältlich. Grund hierfür war, dass vereinzelt aufgetretene hypo- und hyperglykämische Unverträglichkeitsreaktionen dieser Substanz zu einer neuen Nutzen-Risiko-Bewertung und folglich zu einer erheblichen Einschränkung der Indikationsgebiete durch die europäische Zulassungsbehörde führten. Die verantwortliche pharmazeutische Firma entschloss sich daraufhin zur Marktrücknahme.

### 14.2 Gyrasehemmer ↔ Trizyklische Antidepressiva

Eine theoretisch zu erwartende Wechselwirkung. Siehe 13.2 und 12.5

Bei gleichzeitiger Anwendung von Moxifloxacin oder Gatifloxacin zusammen mit trizyklischen Antidepressiva kann ein additiver Effekt auf die QT-Verlängerung nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten, die mit Trizyklika behandelt werden, sind daher diese Antibiotika kontraindiziert. (Fachinformation Bonoq® Mai 2002, Fachinformation Avalox® Mai 2002)

Nur die neuen Gyrasehemmer verursachen diese Wechselwirkung (siehe 14.1). Alternative Antibiotika stehen zur Verfügung. Diese Therapie sollte unterbleiben.

(Klassifikation: 1)

### **14.3 Gyrasehemmer ↔ Neuroleptika**

Auch hier ein additiver Effekt auf die Verlängerung der QT-Zeit. Die gemeinsame Therapie mit Moxifloxacin bzw. Gatifloxacin und Neuroleptika ist daher kontraindiziert (Fachinformation Bonoq® Mai 2002, Fachinformation Avalox® Mai 2002).

Siehe 14.2, 14.1 und 12.5

Alternative Antibiotika stehen zur Verfügung. Diese Therapie sollte unterbleiben.

(Klassifikation: 1)

### **14.4 Gyrasehemmer ↔ SSRI**

Theoretisch zu erwartende Wechselwirkung.

Auch hier wieder ein additiver kardiotoxischer Effekt, da sowohl Gyrasehemmer als auch die Serotonin-Reuptake-Hemmer die QT-Zeit im EKG verlängern können (ABDA-Datenbank 150, IfAp-Index). Siehe 14.2 und 12.5

Moxifloxacin und Gatifloxacin dürfen nicht zusammen mit anderen, die QT-Zeitverlängernden, Arzneimitteln angewendet werden (Fachinformation Bonoq®

Mai 2002, Fachinformation Avalox® Mai 2002). Alternative Antibiotika stehen zur Verfügung.

(Klassifikation: 1)

### 15.1 Theophyllin ↔ Gyrasehemmer

Einige Gyrasehemmer (z.B. Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin und Ofloxacin) hemmen das Leberenzym CYP 1A2 (ABDA-Datenbank 150). Sie können so die Theophyllin-Halbwertszeit verlängern, die Plasmakonzentration erhöhen und die Theophyllin-Wirkung verstärken (Fachinformation Solosin® Dezember 2001, Robson et al. 1990, Ho et al. 1988). Auf diese Weise können durch Theophyllin verursachte Nebenwirkungen auftreten, die in Einzelfällen lebensbedrohlich oder tödlich sein können (Fachinformation Ciprobay® Dezember 2001). So berichten Karki et al. (1990) von einer mit Theophyllin therapierten Patientin, die bei zusätzlicher Gabe von Ciprofloxacin einen Grand Mal Anfall entwickelte. Eine Epilepsie in der Vorgeschichte war nicht bekannt.

Bei gleichzeitiger Gabe von Chinolonen und Theophyllin wird daher empfohlen, eine engmaschige therapiebegleitende Theophyllin-Konzentrations-Bestimmung und gegebenenfalls eine Dosisanpassung durchzuführen (Fachinformation Solosin® Dezember 2001, Fachinformation Ciprobay® Dezember 2001).

Soweit möglich sollte alternativen Antibiotika der Vorzug gegeben werden. Gerade hier würde sich die Anwendung der neuen Gyrasehemmer anbieten, die diese Interaktion nicht zeigen. Vor Therapiebeginn ist also eine ernste Nutzen-Risiko-Abwägung unbedingt erforderlich.

(Klassifikation: 3)

### 15.2 Theophyllin ⇔ SSRI

Der selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer Fluvoxamin kann den Abbau von Arzneimitteln hemmen, die über das Cytochrom-P450-Isoenzym 1A2 metabolisiert werden, so dass die Blutkonzentration von Theophyllin ansteigen kann (Fachinformation Fluvoxamin-ratiopharm® November 2000). Verstärkte Theophyllin-Nebenwirkungen mit Symptomen einer Intoxikation wie Kopfschmerzen, Müdigkeit und Erbrechen können auftreten (Sperber 1991).

Diese Kombination sollte möglichst vermieden werden. Als Alternativen stehen andere SSRI zur Verfügung, die diese Interaktion nicht zeigen (IfAp-Index). Eine ernste Nutzen-Risikoabwägung ist auch hier dringend erforderlich.

(Klassifikation: 3)

### 15.3 Theophyllin⇔ Propafenon

Die gemeinsame Gabe von Theophyllin und Propafenon führt zu einer erniedrigten Theophyllinclearance und somit zu einer erhöhten Theophyllin-Plasmakonzentration mit erhöhter Überdosierungsgefahr und vermehrtem Nebenwirkungsrisiko.

Sollte sich diese Kombination nicht vermeiden lassen, so sind Theophyllin-Plasmakonzentrations-Bestimmungen und gegebenenfalls Dosisreduktionen notwendig. (Fachinformation Solosin® Dezember 2001, Spinler et al. 1993)

Eine Therapie, die bei entsprechender Erkrankung kaum vermeidbar ist.

(Klassifikation: 4)

### 15.4 Theophyllin ⇔ Antiepileptika

Hydantoine, Barbiturate und Primidon induzieren die Cytochrom P 450-Isoenzyme 1A2 und 3A4 (IfAp-Index). Der Theophyllin-Abbau wird beschleunigt.

nigt, die Theophyllin-Plasmakonzentration erniedrigt und die Halbwertszeit verkürzt.

Eine Dosiserhöhung ist daher möglicherweise notwendig. (Sklar, Wagner 1985, Fachinformation Solosin® Dezember 2001)

Bei entsprechender Erkrankung des Patienten eine sicherlich notwendige Kombinationstherapie. Jedoch sollte bei einer Verschlechterung der pulmonalen Symptomatik an diese Wechselwirkung gedacht werden.

(Klassifikation: 4)

### **16.1 Extractum Herba Hyperici ⇔ Immunsuppressiva**

Durch Johanniskraut-Extrakt kann die Plasmakonzentration von Ciclosporin und Tacrolimus gesenkt und so die immunsuppressive Wirkung abgeschwächt werden. Akute Transplantatabstoßungsreaktionen können auftreten. (Karliova et al. 2000, Hebert et al. 2004, Mai et al. 2003)

Die Inhaltsstoffe von *Hypericum perforatum* beschleunigen den oxidativen Abbau, sowie den Transport der Immunsuppressiva durch Induktion des Cytochrom P450-Isoenzym 3A4 und durch Induktion der Expression und Aktivität des Transportproteins P-gp (Dürr et al. 2000, Perloff et al. 2001). Tacrolimus und Ciclosporin werden extensiv durch das Cytochrom P450 3A-System metabolisiert (Fachinformation Prograf® Juli 1998, Combalbert et al. 1989). Zusätzlich sind beide Substanzen Substrate von P-gp (Hebert 1997, Lown et al. 1997). Während einer immunsuppressiven Therapie mit Tacrolimus oder Ciclosporin sollten Johanniskraut-Präparate daher nicht angewendet werden (IfAp-Index).

Hier kann die Gabe eines scheinbar harmlosen pflanzlichen Arzneimittels drastische, im schlimmsten Fall vital bedrohliche, Folgen haben. Diese Behandlung sollte daher unterbleiben, und es sollte auf Therapiealternativen (SSRI oder Trizyklika) zurückgegriffen werden.

(Klassifikation: 1)

## 16.2 Extractum Herba Hyperici ↔ Theophyllin

Wieder eine durch die enzyminduzierende Eigenschaft von *Hypericum perforatum* ausgelöste Interaktion. Siehe 16.1

Bei gleichzeitiger Therapie mit beiden Substanzen kann die Theophyllinplasmakonzentration erniedrigt und die Wirksamkeit von Theophyllin daher abgeschwächt sein (Fachinformation Jarsin® Mai 2002, Nebel et al. 1999). Bei Patienten, die mit Theophyllin behandelt werden, sollte auf Johanniskraut verzichtet werden (IfAp-Index).

Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung ist erforderlich. Eine alternative Behandlung mit Serotonin-Reuptake-Hemmern kann erwogen werden.

(Klassifikation: 3)

## 16.3 Extractum Herba Hyperici ↔ SSRI

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Serotonin-Reuptake-Hemmern können die Symptome eines potentiell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms auftreten (Gordon 1998, Lantz et al. 1999, IfAp-Index). Siehe 2.1. Die Ursache hierfür ist eine Überstimulation von Serotonin-Rezeptoren im Zentralnervensystem, da beide Substanzen serotoninerge Eigenschaften besitzen (IfAp-Index).

Johanniskraut-Präparate und Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer sollen nicht gemeinsam angewendet werden (IfAp-Index, Fachinformation Sepram® Juli 2002, Fachinformation Jarsin® Mai 2002).

Da diese Therapiekombination relativ häufig verordnet wurde (13-mal), ist zu vermuten, dass Johanniskraut vielfach als scheinbar harmloser „Wirkungsverstärker“ einer Pharmakotherapie mit SSRI oder Trizyklika (siehe 16.4) verstanden wird. Ein gefährlicher Irrtum. Auch entsprechen solche Kombinationen nicht den Therapieempfehlungen für Depressionen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (1997). Diese Therapie sollte unterbleiben.

(Klassifikation: 1)

#### **16.4 Extractum Herba Hyperici ⇔ Trizyklische Antidepressiva**

Die Komedikation mit Johanniskraut-Präparaten und Amitriptylin führt zu erniedrigten Amitriptylin-Plasmakonzentrationen (Johne et al. 2002).

Ursache ist die CYP-induzierende Wirkung des Johanniskraut-Extraktes (siehe 16.2), wodurch die therapeutische Wirkung der Trizyklika abgeschwächt wird. Während der Therapie mit trizyklischen Antidepressiva sollte daher auf die Einnahme von Herba Hyperici-Präparaten verzichtet werden. (IfAp-Index)

Auch dies eine häufig verordnete Wirkstoffkombination. Und auch hier ist zu vermuten, dass das scheinbar harmlose Phytopharmakon als „Wirkungsverstärkung“ gedacht war. Leider ist das Gegenteil der Fall. Eine Kombination, die nicht den Therapierichtlinien (siehe 16.3) entspricht und so nicht durchgeführt werden sollte.

(Klassifikation: 1)

#### **17.1 Ca-Antagonisten ⇔ Betablocker**

Die Calcium-Antagonisten Gallopamil, Diltiazem und Verapamil haben ebenso wie die Betablocker eine negativ inotrope und negativ dromotrope Wirkung (IfAp-Index). Bei einer Kombinationstherapie kann es daher zu einer additiven kardiodepressiven Wirkung mit Bradykardie, höhergradiger AV-Blockierung, verstärkter Blutdrucksenkung und Herzinsuffizienz kommen. Daher sollte bei gleichzeitiger Anwendung dieser beiden Medikamente eine sorgfältige Überwachung des Patienten vorgenommen werden. (Fachinformation Dilzem® August 2001, Fachinformation Beloc-Zok® November 2001). In der Literatur sind einige Fälle mit schweren kardiodepressiven Wechselwirkungen beschrieben z.B. von (Wayne et al. 1982) und (Edoute et al. 2000).

Als alternative Calciumantagonisten stehen Nifedipin-Derivate zur Verfügung (IfAp-Index).

Die Kombinationstherapie mit Calciumantagonisten und Betablockern zur Behandlung der Hypertonie entspricht zwar den Empfehlungen der Deutschen

Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes, Stand 11/2002, hierfür sollten jedoch Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (Nifedipin-Typ) verwendet werden. Eine ernste Nutzen-Risiko-Abwägung vor Therapiebeginn ist daher unbedingt notwendig.

(Klassifikation: 3)

### **17.2 Ca-Antagonisten ⇔ Amiodaron**

Auch Amiodaron hat ebenso wie die Calcium-Antagonisten Gallopamil, Diltiazem und Verapamil eine negativ inotrope Wirkung, und hemmt die sinuatriale und atrioventrikuläre Überleitung (IfAp-Index). Siehe 17.1.

Bei gleichzeitiger Medikation mit Amiodaron und Calcium-Antagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ sind somit exzessive Bradykardien, höhergradige AV-Überleitungsstörungen und additive kardiodepressive Wirkungen möglich (Fachinformation Cordarex® Juli 2002). So ist ein Fall mit Sinusarrest und Hypotension bei der Kombination Amiodaron-Diltiazem beschrieben (Lee et al. 1985).

Diese Kombination sollte nicht angewendet werden (Fachinformation Cordarex® Juli 2002). Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vor Therapiebeginn ist daher unbedingt notwendig.

(Klassifikation: 3)

### **17.3 Ca-Antagonisten ⇔ Antiepileptika**

Phenytoin und Primidon induzieren CYP 3A4, und können so zu beschleunigtem Abbau von Verapamil führen (IfAp-Index). Subtherapeutische Plasmakonzentrationen des Calciumantagonisten sind möglich (Fachinformation Isoptin® Januar 2002, Woodcock et al. 1991). Bei zeitgleicher Gabe von Verapamil mit enzyminduzierenden Substanzen muss dieser Effekt berücksichtigt und gegebenenfalls die Dosis des Calciumantagonisten erhöht werden (IfAp-Index).

Bei der gemeinsamen Applikation von Verapamil oder Diltiazem mit Carbamazepin können Symptome einer Carbamazepin-Überdosierung (z.B. Schwindel, Gangunsicherheit, Müdigkeit und Doppelsehen) auftreten (Fachinformation Tegretal® Februar 2002, Macphee et al. 1986), da diese beiden Ca-Antagonisten das Cytochrom P-Isoenzym 3A4 hemmen. Diese Kombination sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Ist dies nicht möglich, muss der Patient verstärkt beobachtet und/oder Plasmakonzentrationsbestimmungen der Antiepileptika durchgeführt werden (IfAp-Index). Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vor Therapiebeginn ist unbedingt notwendig.

(Klassifikation: 3)

#### **17.4 Ca-Antagonisten ↔ Herzglykoside**

Diese Kombination führt zu erhöhten Digoxin-Plasmakonzentrationen und verstärkter Digoxin-Wirkung (Belz et al. 1983, Fachinformation Isoptin® Januar 2002, Fachinformation Novodigal® September 1996). Als Ursache wird die Hemmung der biliären und renalen Elimination der Herzglykoside, sowie ein additiver kardiodepressiver Effekt beider Substanzgruppen vermutet (IfAp-Index). Bei Patienten, die so therapiert werden, muss sorgfältig auf Symptome einer Glykosid-Überdosierung geachtet werden, gegebenenfalls die Digoxin-Plasmaspiegel bestimmt, und falls notwendig die Glykosid-Dosis reduziert werden (Fachinformation Novodigal® September 1996, Fachinformation Isoptin® Januar 2002). Auch wäre zu überlegen, ob die Therapie mit Herzglykoside wirklich notwendig ist, denn immer noch wird die Herzinsuffizienz viel zu häufig mit Digitalis-Präparaten therapiert und die Leitlinien ignoriert (siehe 19.4). Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vor Therapiebeginn ist unbedingt notwendig.

(Klassifikation: 3)

### 18.1 Paracetamol ↔ Antiepileptika

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zur Enzyminduktion in der Leber führen, wie z.B. bestimmte Antiepileptika, können auch sonst unschädliche Dosen des Wirkstoffes Paracetamol Leberschäden verursachen (Fachinformation Paracetamol-ratiopharm® 2001). Phenytoin, Primidon, Phenobarbital und Carbamazepin induzieren CYP 3A4. Eine erhöhte Paracetamol-Clearance und erhöhte Plasmakonzentrationen des toxischen Metaboliten N-Acetyl-p-benzochinonimin sind die Folge (ABDA-Datenbank 150, Perucca, Richens 1979).

Alternativen (z.B. Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen) stehen zur Verfügung. Vermutlich wird hier das Interaktionspotential eines scheinbar harmlosen, nicht rezeptpflichtigen Arzneimittels unterschätzt. Eine sicher in den meisten Fällen leicht zu vermeidende Therapiekombination.

(Klassifikation: 2)

### 19.1 Herzglykoside ↔ Laxanzien

Eine theoretisch zu erwartende Wechselwirkung.

Laxanzien können durch Senkung der Kalium-Blutkonzentration die Wirkung der Herzglykoside verstärken (Fachinformation Dulcolax® Februar 2001, Fachinformation Lanicor® Juni 2000). Diese Kombination sollte unterbleiben. Stattdessen sollte auf Quellstoffe oder ballaststoffreiche Ernährung ausgewichen werden (IfAp-Index).

Eine sehr häufig vorkommende Kombination (insgesamt 62-mal). Vermutlich wird auch hier das Wechselwirkungspotential eines nicht verschreibungspflichtigen, frei verkäuflichen Arzneimittels unterschätzt. Wenn man berücksichtigt, dass Laxanzien auch im Untersuchungszeitraum (Quartal I/03) schon häufig nicht mehr ausschließlich zu Lasten der GKV, sondern auch auf Privatrezept verordnet wurden oder – auch auf Anraten des Arztes – ohne Rezept in der A-

potheke geholt wurden, und somit nicht Gegenstand der Studie waren, ist dies sicherlich nur die Spitze des Eisberges.

(Klassifikation: 2)

### **19.2 Herzglykoside ↔ Antiarrhythmika**

Unter der Therapie mit Propafenon und Herzglykosiden wurden erhöhte Digoxin-Plasmakonzentrationen beschrieben, dies kann zu einer Wirkungsverstärkung führen. Bei Anzeichen entsprechender Überdosierungserscheinungen sollte gegebenenfalls der Digoxin-Plasmakonzentrationen bestimmt und, falls notwendig, die Glykosiddosis reduziert werden. (Fachinformation Rytmonorm® November 2001, Fachinformation Novodigal® September 1996, Calvo et al. 1989)

Der Effekt beruht vermutlich auf einer Hemmung des p-Glykoproteins durch Propafenon, eine verminderte Digoxin-Clearance ist die Folge (IfAp-Index).

Eine Nutzen-Risiko-Abwägung vor Therapiebeginn ist unbedingt notwendig.

(Klassifikation: 3)

### **19.3 Herzglykoside ↔ Amiodaron**

Bei gleichzeitiger Gabe von Amiodaron und herzwirksamen Glykosiden kann es auf Grund der synergistischen Wirkung beider Präparate zu Störungen der Automatie (exzessive Bradykardie) und der atrioventrikulären Überleitung kommen.

Zusätzlich scheint Amiodaron sowohl die renale, als auch die nichtrenale Clearance von Digoxin und Digitoxin zu hemmen. Es kann daher zur Erhöhung des Digoxin-Serumspiegels kommen. Sollte eine gemeinsame Therapie mit beiden Substanzen notwendig sein, so ist auf Symptome einer Digitalis-Überdosierung zu achten, vorsorglich eine Digoxin-Plasmaspiegelkontrolle und ggf. eine Do-

sisanpassung vorzunehmen. (Fachinformation Cordarex® Juli 2002, Fenster et al. 1985, Klein et al. 1987)

Eine Nutzen-Risiko-Abwägung vor Therapiebeginn ist unbedingt notwendig.  
(Klassifikation: 3)

#### **19.4 Herzglykoside ↔ Diuretika**

Bei gleichzeitiger Behandlung mit kaliuretischen Diuretika und Herzglykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich unter Diuretikatherapie entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Herzglykosiden erhöht ist (Fachinformation Lasix® Februar 2001, Fachinformation Lanicor® Juni 2000). In einer intensivmedizinischen Studie wurde nachgewiesen, dass bei Patienten, die gleichzeitig mit Saluretika und Digitalis behandelt wurden, ein um 45% gesteigertes Intoxikationsrisiko im Vergleich mit Patienten, die nur Digitalis und keine Saluretika erhielten, bestand (Lehmann et al. 1978).

Diese Kombination entspricht den im Untersuchungszeitraum gültigen medikamentösen Therapieempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2001 zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, soweit zusätzlich mit ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-II-Antagonisten und/oder Betablockern behandelt wird. In unserer Studie wurden 160 von insgesamt 275 Patienten im Sinne der Leitlinien (Definition siehe Material und Methoden Kapitel 3.6) behandelt, 32 bekamen eine fraglich leitliniengerechte Behandlung (das bedeutet Digitalis+kaliuretisches Diuretikum+Betablocker aber keine ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Blocker) und bei 83 Patienten, also bei fast 30% aller Patienten erfolgte die Therapie vermutlich nur mit Digitalis und kaliuretischen Diuretika, und somit nicht leitliniengerecht. Somit würde fast ein Drittel der an Herzinsuffizienz leidenden Patienten keine ausreichend prognoseverbessernde Therapie erhalten. Denn Digitalis kann im Gegensatz zu ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Antagonisten, Betarezeptorenblockern und Diuretika nicht die Sterblichkeit der Herzinsuffizienz verringern, sondern hat lediglich symptomverbessernde Eigen-

schaften ([www.AWMF.de](http://www.AWMF.de)). Eine sichere Aussage diesbezüglich ist jedoch nicht möglich. Hierzu wäre es notwendig, zusätzlich das vorangegangene sowie das nachfolgende Quartal auf eventuelle Verordnung eines ACE-Hemmers bzw. Angiotensin-II-Antagonisten und/oder eines Betablockers zu untersuchen. Dies ist jedoch mit PLATO nicht möglich, da dieses Programm nur arztbezogene, auf ein Quartal beschränkte, nicht jedoch patientenbezogene Auswertungen erlaubt. Man kann jedoch vermuten, dass immer noch viel zu häufig Herzglykoside verordnet werden. Diese Vermutung liegt nahe, da Digitalis-Präparate insgesamt 563-mal und somit extrem oft an einer potentiell interaktionsträchtigen Arzneimittelkombination beteiligt waren.

(Bei leitliniengerechter Therapie: Klassifikation: 4; in den übrigen Fällen: Klassifikation: 5)

## 5.5 Diskussion der Ursachen

Die Gründe für die häufige Verordnung von interaktionsträchtigen Wirkstoffkombinationen sind komplex und bedürfen einer differenzierten Betrachtung. Die mit Abstand häufigste Ursache ist, dass der Patient an zwei oder mehreren Erkrankungen leidet, die einer Therapie mit verschiedenen Medikamenten bedürfen. Zuweilen sind hierfür Wirkstoffe notwendig, die miteinander interagieren können, so zum Beispiel, wenn ein Patient gleichzeitig an Gicht und einer Arrhythmia absoluta erkrankt ist. In diesem Fall ist eine Behandlung mit Allopurinol und Phenprocoumon unausweichlich. In solchen Fällen ist es jedoch zwingend notwendig, dass sich der Arzt der Gefahr bewusst ist und durch engmaschige Kontrollen der entsprechenden Parameter, in diesem Beispiel des INR-Wertes, sowie gegebenenfalls durch Dosisreduktion das Risiko für den Patienten minimiert, so dass im Endeffekt der Nutzen einer solchen Therapie überwiegt. Leider lässt die verwendete Datenbank aus oben genannten Gründen keine diesbezügliche eindeutige Beurteilung des ärztlichen Verhaltens zu.

Eine besondere Problematik ergibt sich vor allem bei älteren Menschen durch die Akutmedikation mit Antibiotika. Da bei älteren Menschen häufig Vorerkran-

kungen vorliegen, beispielsweise Herzinsuffizienz, Arrhythmien oder Depressionen, kann es so zur Verordnung interaktionsträchtiger Arzneimittelkombinationen kommen. Beispiele hierfür wären Makrolide-Herzglykoside, Makrolide-Antidepressiva, Makrolide-Antiarrhythmika, Cotrimoxazol-Antidepressiva, Cotrimoxazol-Antiarrhythmika, Gyrasehemmer-Antidepressiva und Gyrasehemmer-Antiarrhythmika. Siehe Material und Methoden 3.5, Ergebnis Tab.1 und Diskussion 5.4. Diese Kombinationen wurden in vorliegender Arbeit untersucht und ausgewertet. Leider kann keine Aussage über die Häufigkeit ihres Auftretens bei älteren Menschen gemacht werden, da in der PLATO-Datenbank keine Altersangaben hinterlegt sind. Dies zu ermitteln wäre sicherlich aufschlussreich gewesen, da diese Problematik durch den wachsenden Anteil an alten Menschen stetig an Bedeutung gewinnt. Wichtig ist auch hier, dass sich der Arzt der Problematik bewusst ist und dies bei der Auswahl des Antibiotikums zusätzlich berücksichtigt. Siehe hierzu auch Diskussion 5.4

Doch nicht immer ist bei der gleichzeitigen Behandlung mehrerer Erkrankungen eine potentielle Arzneimittelwechselwirkung unvermeidbar. So ist es beispielsweise schwer nachvollziehbar, warum ein mit den Antiepileptika Phenytoin, Primidon, Phenobarbital oder Carbamazepin behandelter Patient zur Therapie seiner Schmerzen ausgerechnet Paracetamol, oder ein Marcumarpatient Acetylsalicylsäure als Schmerztherapeutikum erhält. Genügend Alternativen stehen zur Verfügung. Hier könnte es sich auch um mangelndes Problembewusstsein, Sorglosigkeit oder gewisse Mängel im Verständnis pharmakologischer Zusammenhänge handeln. Ein Phänomen, das in dieser Studie auch häufig bei der Verordnung nicht verschreibungspflichtiger Medikamente auftritt. Zum besseren Verständnis sei hinzugefügt, dass im Zeitraum der Erstellung dieser Studie (Quartal I/2003) nicht verschreibungspflichtige Medikamente noch zu Lasten der GKV verordnet werden durften. Dies ist erst seit dem 1. April 2004, bis auf wenige Ausnahmen, nicht mehr zulässig. Die in dieser Studie beteiligten frei verkäuflichen Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen Hypericum perforatum (Johanniskraut), Paracetamol, Acetylsalicylsäure, Laxanzien und Antihistaminika sind insgesamt 177-mal (das entspricht 13,67 %) an einer Kombinationstherapie mit möglichen Wechselwirkungen beteiligt. Wenn man berücksichtigt, dass diese

Medikamente auch damals schon häufig nicht zu Lasten der GKV, sondern auf Privatrezept verordnet wurden oder – häufig auf Anraten des Arztes – ohne Rezept in der Apotheke geholt wurden, ist dies sicherlich nur die Spitze des Eisberges. Dies lässt vermuten, dass diese Medikamente bezüglich ihrer Wechselwirkungen unterschätzt werden. Denn gerade die Verordnung dieser Stoffe ist in der Regel nicht zwingend notwendig. Außerdem stehen meist auch genügend Alternativen zur Verfügung.

Eine andere Möglichkeit zur Verursachung einer Arzneimittelwechselwirkung ist die Behandlung *einer* Erkrankung z.B. einer Herzinsuffizienz, Hypertonie oder einer Hyperlipidämie mit verschiedenen Wirkstoffen. Aber auch hier ist die Verordnung einer interaktionsträchtigen Arzneimittelkombination nicht immer die Folge von Unwissenheit. Eine solche Medikation erfolgt, wenn eine Erkrankung mit einer Monotherapie nicht ausreichend beherrschbar ist, oder im Rahmen einer leitliniengerechten Therapie (z.B. die gemeinsame Gabe von Diuretika und Herzglykosiden (19.4)). Auch hier sollte sich der behandelnde Arzt der Gefahr bewusst sein und entsprechende Maßnahmen, wie beispielsweise die Kontrolle des Kalium-Blutspiegels und gegebenenfalls eine Dosisanpassung durchführen. Auch die extrem gefährliche Therapie mit Cholesterin-Synthese-Hemmern und Fibraten (siehe 7.2) kann in Ausnahmefällen durchaus den Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Stand 1999) entsprechen.

Eine zusätzliche Medikation kann aber auch weniger sinnvoll sein. So zum Beispiel, wenn zur Depressions-Therapie mit trizyklischen Antidepressiva oder selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern zusätzlich unterstützend noch ein Johanniskraut-Präparat gegeben wird. Dies ist nicht nur teuer, sondern kann auch eine massive, im Maximalfall lebensbedrohliche, Gefahr für den Patienten darstellen (siehe 16.3). Hier ist die Therapie aus pharmakologischer Sicht kaum nachvollziehbar, ein Nutzen für die Patienten ist nur schwer zu erkennen. Es ist erstaunlich, dass diese Kombination insgesamt 41-mal verordnet wurde. Auffallend ist außerdem, dass in fast der Hälfte aller ermittelten Fälle (48,49 Prozent/628 Interaktionspaare) mit Herzglykosiden, H<sub>2</sub>-Blockern und Mutterkornalkaloiden Wirkstoffe beteiligt sind, die – von wenigen Indikationen abgesehen – eher

der therapeutischen Mottenkiste entstammen. So spielen Herzglykoside in der Therapie der Herzinsuffizienz nur noch eine nachgeordnete Rolle (siehe 19.4). Mutterkornalkaloide können meist durch die nebenwirkungsärmeren und besser wirksamen Triptane, und H<sub>2</sub>-Blocker durch die wesentlich potenteren und gut verträglichen Protonenpumpenhemmer ersetzt werden. Sollte trotzdem mit H<sub>2</sub>-Blockern therapiert werden, empfiehlt es sich, nicht mehr Cimetidin oder Ranitidin, sondern die wesentlich wechselwirkungsärmeren Derivate Famotidin oder Nizatidin zu verwenden. Besonders das stark interagierende Cimetidin sollte auf keinen Fall mehr verwendet werden. Jede durch Cimetidin bedingte Wechselwirkung ist eine unnötige. Trotzdem wurden 5 Kombinationen mit Cimetidin-Beteiligung gefunden.

Auffallend ist weiterhin, dass sich das Gros der in dieser Studie ermittelten Interaktionskombinationen auf einige wenige Interaktionsmöglichkeiten konzentriert. Das bedeutet, 556 der insgesamt ermittelten 1295 interaktionsträchtigen Wirkstoffkombinationen, das entspricht 42,93%, entfallen auf die 5 am häufigsten verordneten Interaktionspaare Herzglykoside-kaliuretische Diuretika, Herzglykoside-Calcium-Antagonisten, Theophyllin-Gyrasehemmer, Makrolide-Herzglykoside und Herzglykoside-Laxanzien. Die 10 am häufigsten verordneten Interaktionspaare wurden insgesamt 823 Mal verordnet, das entspricht 63,55%. Auf der anderen Seite wurden 43 Interaktionspaare jeweils weniger als zehnmals verordnet davon 16 nur je einmal und weitere 10 nur je zweimal (siehe auch in Kapitel 4 Tab. 1 und Abb.3). Einundzwanzig der vorab definierten Interaktionskombinationen wurden nicht verordnet. Dabei handelte es sich im Wesentlichen um Kombinationen, an denen die Wirkstoffgruppen HIV-Proteaseinhibitoren, Immunsuppressiva, Antihistaminika und H<sub>2</sub>-Blocker beteiligt waren. HIV-Proteaseinhibitoren sowie Immunsuppressiva haben eine sehr eingeschränkte Zielgruppe, wobei die HIV-Proteaseinhibitoren von keinem der 50 Ärzte für die untersuchte Patientenpopulation verordnet wurden. Antihistaminika werden nur noch selten zu Lasten der GKV verschrieben, und H<sub>2</sub>-Blocker werden zunehmend durch die moderneren Protonenpumpenhemmer verdrängt.

Das statistische Datenmaterial erlaubt, mangels Angaben zur Erkrankung des Patienten, nicht immer eine klare Zuordnung der Kombination zu einer bestimmten Kategorie. Denn Arzneimittel haben meist nicht nur eine Indikation, sondern mehrere. So ist beispielsweise nicht ersichtlich, ob ein Betablocker aufgrund eines arteriellen Hypertonus, einer chronischen Herzinsuffizienz, einer koronaren Herzerkrankung, einer supraventrikulären Herzrhythmusstörung, eines essentiellen Tremors, oder zur Migräneprophylaxe verordnet wurde. Es lässt sich daher anhand einer solchen Datenbasis nicht genau nachvollziehen, warum es zu dieser Verordnung kam. Die Beweggründe des Arztes können nur vermutet werden. Doch unabhängig davon, weshalb ein Arzt sich zu einer solchen Therapie entschließt, er muss sich der Folgen für den Patienten bewusst sein und entsprechende Maßnahmen ergreifen (Kontrolle von Plasmakonzentration, Elektrolyten, Gerinnung usw.).

## 5.6 Conclusio

Abschließend kann gesagt werden, dass polypragmatisch behandelte Patienten in hohem Maße durch wechselwirkungsbedingte, unerwünschte Arzneimittelwirkungen gefährdet sind. Und dies nicht durch exotische Wirkstoffe, sondern durch Medikamente des Alltags, bewährte Medikamente mit breiter Anwendung wie die Herz-Kreislaufmedikamente Verapamil und Diltiazem, Cholesterin-Synthese-Hemmer, Digitalis und natürlich die Antibiotika. In einigen Fällen ist die Verordnung interaktionsträchtiger Kombinationen sicher unvermeidbar. In vielen Fällen, könnte sie jedoch Ausdruck von Leichtsinn, mangelndem Problembewusstsein, unkritischer Arzneimittelanwendung und Unwissenheit sein. Hier kann noch einiges zugunsten der Patientensicherheit verbessert werden. Ich denke vor allem an eine noch sorgfältigere Ausbildung im Fach Pharmakologie während des Studiums, eine bessere pharmakologische Fortbildung, sowie an einen kritischeren Umgang mit Medikamenten, vor allem neueren Medikamenten aber auch mit scheinbar völlig harmlosen Phytopharmaka oder frei verkäuflichen Medikamenten wie Paracetamol. Ein kurzer Blick in die Fachinformation oder Rote Liste genügt meist, um über die Nebenwirkungen, Wech-

selwirkungen und Kontraindikationen informiert zu sein. Heutzutage werden in den meisten Arztpraxen EDV-Systeme eingesetzt, in denen die Patientendaten gespeichert werden. In diesen Systemen müssten die bekannten Wechselwirkungen hinterlegt sein, so dass der behandelnde Arzt sofort bei der Eingabe seiner Verordnung in das System auf mögliche Probleme hingewiesen wird. ~~W~~adit noch nicht abgedeckt ist der Fall, dass Verordnungen verschiedener Ärzte im gleichen Zeitraum zu unerwünschten Wechselwirkungen führen. Auch dies ließe sich leicht vermeiden, wenn auf den zukünftigen Chipkarten der Patienten die Verordnungen beispielsweise des letzten halben Jahres gespeichert wären oder aber über Internet zugegriffen werden könnten. Ich denke, über ein derartiges EDV-gestütztes Vorgehen ließe sich ein wirklicher Masseneffekt erzielen. Ein anderer, wahrscheinlich sogar noch effektiverer Ansatz wäre das derzeit von vielen Krankenkassen propagierte Hausapothekenmodell. Der Patient ist angehalten, sämtliche Arzneimittel in derselben Apotheke, seiner Hausapotheke, zu holen. Im EDV-System der Apotheke wird für den Patienten eine so genannte Patientendatei angelegt, welche unter anderem eine Historie der Verordnungen für diesen Patienten enthält. Das Konzept der Patientendatei ist bereits heute Bestandteil guter Apothekensoftware (zum Beispiel Infopharm der Firma Dr. Stahl). Mit Hilfe eines Interaktionschecks könnte der Apotheker mögliche Problemfälle erkennen und gegebenenfalls den oder die betroffenen Ärzte kontaktieren. Wenn auch der Patient Problembewusstsein und Disziplin hat und auch nicht rezeptpflichtige Medikamente, eventuell resultierend aus Selbstmedikation, in seiner Hausapotheke holt, kann man auch die Problematik der Interaktionen mit nicht rezeptpflichtigen Medikamenten auf diese Weise in den Griff bekommen. Wichtig dabei ist nur, das Problembewusstsein des Patienten zu wecken. Diese Aufgabe würde dem Apotheker zukommen. Bereits heute ist der so genannte Interaktionscheck in der Apothekensoftware zum Beispiel der Hersteller Dr. Stahl und Apotechnik implementiert. Ziel einer weiteren Arbeit könnte es sein, Umfang und Qualität dieses Interaktionschecks zu validieren. Aufschlussreich ist in diesem Zusammenhang eine in Holland durchgeführte Studie von (Buurma et al. 2004). In dieser Studie wurde die Qualität der Änderungen holländischer Apotheker an ihnen vorgelegten Rezepten bewertet. In

0,5% der Fälle wurden von den Apothekern Änderungen vorgenommen, die mehrheitlich positiv bewertet wurden. Sechs Prozent dieser Änderungen dienten der Vermeidung von Arzneimittelinteraktionen und wurden überwiegend positiv bewertet.

Die Software PLATO wurde mit der Zielsetzung der quantitativen Analyse unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten konzipiert. So können zum Beispiel Auswertungen über Mehrfachverordnungen, Verschreibungsvolumen je Arzt und Quartal, Anteil an Medikamenten mit fraglichem Kosten/Nutzen-Verhältnis und Ähnliches mehr durchgeführt werden. Im Mittelpunkt steht also der Arzt, dessen Verschreibungsverhalten auf Wirtschaftlichkeitsreserven hin durchleuchtet werden soll, und nicht der Patient. Des Weiteren ist das System quartalsbezogen konzipiert, das heißt Rohdaten und Auswertungen sind auf ein Quartal beschränkt, frei definierbare, vor allem auch längere Zeiträume zu betrachten, ist nicht möglich. Da in PLATO sämtliche Verordnungen aller Ärzte eines KV-Bezirks und Quartals hinterlegt sind, bietet es eine hervorragende Rohdatenquelle. Aus diesem Grunde wurde es auch als Datenquelle für vorliegende Arbeit ausgewählt. Allerdings verfügt das System bisher über kein pharmazeutisches Wissen, so dass es für diese Studie ausschließlich als Rohdatenlieferant verwendet werden konnte. Alle weitergehenden Analysen und Auswertungen mussten außerhalb des Systems erzeugt werden. Aus diesem Grunde musste die den Auswertungen zugrunde liegende statistische Grundgesamtheit auf die 50 Ärzte für Allgemeinmedizin mit den meisten Verordnungen beschränkt werden. Es wäre sicherlich erstrebenswert, PLATO um qualitative Analysemöglichkeiten zu erweitern, die allerdings zusätzliches pharmazeutisches Wissen erfordern. Grundvoraussetzung hierfür wäre, dass das System auf eine Arzneimitteldatenbank, z.B. die ABDA-Datenbank, mit den dort hinterlegten Wechselwirkungen zugreifen kann. Bisher wertet PLATO arztbezogen aus. Zur Untersuchung auf unerwünschte Wechselwirkungen müsste PLATO auch patientenbezogen auswerten können. Außerdem wäre es wünschenswert, Auswertungen über frei definierbare Zeiträume – und nicht nur quartalsbezogen – zur Verfügung zu haben. Die in vorliegender Arbeit außerhalb des Systems durchgeführten Analysen und Auswertungen würden sich sehr gut als Fachkonzept für die softwaretechnische

Erweiterung des Systems PLATO um qualitative Analysemöglichkeiten eignen. Der Idealfall wäre, dass all das, was in dieser Arbeit außerhalb des Systems erzeugt wurde, sich per Knopfdruck aus PLATO heraus erstellen ließe. Dies würde auch die Auswertung beliebig großer statistischer Grundgesamtheiten von Ärzten und Patienten erlauben und somit noch genauere Einblicke ermöglichen.

Das System PLATO bietet eine erstklassige Rohdatenquelle, die bisher leider nur für einfache quantitative Analysen genutzt wird. Die vorliegende Arbeit zeigt das Potential auf, welches dieses Datenmaterial für weitergehende qualitative Analysen bietet.

## 6 Zusammenfassung

### Einleitung

Je mehr verschiedene Arzneimittel für eine Person verordnet werden, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Arzneimittelinteraktionen. Diese können im ungünstigsten Fall für den Patienten lebensbedrohliche Folgen haben. Ziel war es daher die gängige Verschreibungspraxis im niedergelassenen Bereich dahingehend quantitativ zu untersuchen.

### Material und Methoden

Hierfür wurden die Verordnungen der 50 meistverordnenden niedergelassenen Ärzte für Allgemeinmedizin bei polypragmatisch (> 10 Aggregate) behandelten Patienten untersucht. Statistische Grundlage waren die zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordneten Medikamente im Quartal I/03 im KV-Bezirk Südwürttemberg. Diese Verschreibungsdaten wurden gegen einen sorgfältig ausgewählten, und vorab in einem Studienplan genau definierten, Satz von 92 in der gängigen Literatur hinreichend beschriebenen kritischen Arzneimittelkombinationen geprüft.

### Ergebnisse

Insgesamt wurden die Verordnungen von 4153 polypragmatisch behandelten Patienten ausgewertet, 822 (19,8%) von ihnen waren von der Verordnung einer interaktionsträchtigen Arzneimittelkombination betroffen, davon 268 (32,6%) sogar mehrfach. Insgesamt wurden 1295 interaktionsträchtige Arzneimittelkombinationen verordnet, am häufigsten die Kombinationen Herzglykoside-Diuretika, Calciumantagonisten-Herzglykoside und Theophyllin-Gyrasehemmer.

### Diskussion

Die Möglichkeit des Auftretens von Arzneimittelinteraktionen stellt eine nicht zu unterschätzende Gefahr bei der arzneimitteltherapeutischen Versorgung multimorbider Patienten dar. EDV-gestützte Überprüfung auf unerwünschte Interaktionen beim Arzt oder Apotheker könnte zusätzliche Sicherheit bringen.

## 7 Literaturverzeichnis

ABDA Datenbank (150), Werbe und Vertriebsgesellschaft deutscher Apotheker mbH

ABDA Datenbank Handbuch, ABDATA Pharma-Daten-Service, Ausgabe August 2004

Ammon, H.P.T. (2001): Arzneimittelwechselwirkungen. In: K.-A. Kovar (Hrsg.), Pharmazeutische Praxis (S. 358-378). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

Amsden, G.W., Kuye, O., Wie, G.C. (2002): A study of the interaction potential of azithromycin and clarithromycin with atorvastatin in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 42: 444-9

Ansari, S.R., Chopra, N. (2004): Gatifloxacin and prolonged QT interval. *Am. J. Med. Sci.* 327: 55-6

Arstall, M.A., Hii, J.T., Lehman, R.G., Horowitz, J.D. (1992): Sotalol-induced torsade de pointes: management with magnesium infusion. *Postgrad. Med. J.* 68: 289-90

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.: Arzneiverordnungen. 20. Auflage. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2002

AWMF, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. AWMF-online Leitlinien Kardiologie: Therapie der chronischen Herzinsuffizienz Stand 2000 <http://www.AWMF.de>

Belz, G.G., Doering, W., Munkes, R., Matthews, J. (1983): Interaction between digoxin and calcium antagonists and antiarrhythmic drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.* 33: 410-7

Bock, K.W., Klotz, U. (2000): Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie. In: C.-J. Estler (Hrsg.), Pharmakologie und Toxikologie (S. 1-45). Schattauer, Stuttgart-New York.

Boyd, R.A., Stern, R.H., Stewart, B.H., Wu, X., Reyner, E.L., Zegarac, E.A., Randinitis, E.J., Whitfield, L. (2000): Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion. *J. Clin. Pharmacol.* 40: 91-8

Buurma, H., De Smet, P.A., Leufkens, H.G., Egberts, A.C. (2004): Evaluation of the clinical value of pharmacists' modifications of prescription errors [In Process Citation] *Br. J. Clin. Pharmacol.* 58: 503-11

Calvisi, V., Anseau, M. (1999): Le cas clinique du mois. Confusion mentale liee a l'administration de tramadol chez une patiente sous IMAO. *Rev. Med. Liege.* 54: 912-3

Calvo, M.V., Martin-Suarez, A., Martin Luengo, C., Avila, C., Cascon, M., Dominguez-Gil Hurlle, A. (1989): Interaction between digoxin and propafenone. *Ther. Drug. Monit.* 11: 10-5

Cappelleri, J.C., Fiore, L.D., Brophy, M.T., Deykin, D., Lau, J. (1995): Efficacy and safety of combined anticoagulant and antiplatelet therapy versus anticoagulant monotherapy after mechanical heart-valve replacement: a metaanalysis. *Am. Heart. J.* 130: 547-52

Combalbert, J., Fabre, I., Fabre, G., Dalet, I., Derancourt, J., Cano, J.P., Maurel, P. (1989): Metabolism of cyclosporin A. IV. Purification and identification of the rifampicin-inducible human liver cytochrome P-450 (cyclosporin A oxidase) as a product of P450III A gene subfamily. *Drug. Metab. Dispos.* 17: 197-207

Corallo, C.E., Rogers, I.R. (1996): Roxithromycin-induced digoxin toxicity. *Med. J. Aust.* 165: 433-4

Cummins, D., Sekar, M., Halil, O., Banner, N. (1996): Myelosuppression associated with azathioprine-allopurinol interaction after heart and lung transplantation. *Transplantation* 61: 1661-2

Dürr, D., Stieger, B., Kullak-Ublick, G.A., Rentsch, K.M., Steinert, H.C., Meier, P.J., Fattinger, K. (2000): St John's Wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. *Clin. Pharmacol. Ther.* 68: 598-604

Edoute, Y., Nagachandran, P., Svirski, B., Ben-Ami, H. (2000): Cardiovascular adverse drug reaction associated with combined beta-adrenergic and calcium entry-blocking agents. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 35: 556-9

Eichelbaum, M., Schwab, M. (2004): Elimination von Pharmaka durch Metabolismus. In: K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke (Hrsg.), *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (S. 58-60). Urban&Fischer, München-Jena.

Fenster, P.E., White, N.W., Hanson, C.D. (1985): Pharmacokinetic evaluation of the digoxin-amiodarone interaction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 5: 108-12

Francis, H., Tyndall, A., Webb, J. (1984): Severe vascular spasm due to erythromycin-ergotamine interaction. *Clin. Rheumatol.* 3: 243-6

Gardner, D.M., Lynd, L.D. (1998): Sumatriptan contraindications and the serotonin syndrome. *Ann. Pharmacother.* 32: 33-8

Gitler, B., Berger, L.S., Buffa, S.D. (1994): Torsades de pointes induced by erythromycin. *Chest*. 105: 368-72

Gordon, J.B. (1998): SSRIs and St.John's Wort: possible toxicity? *Am. Fam. Physician*. 57: 950,953

Göthert, M., Bönisch, H., Schlicker, E., Maier, W. (2004): Psychopharmaka – Pharmakotherapie psychischer Erkrankungen. In: K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke (Hrsg.), *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (S. 313-348). Urban&Fischer, München-Jena.

Göthert, M., Starke, K.(2004): Pharmakologie des Serotonins – Pharmakotherapie primärer Kopfschmerzen. In: K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke (Hrsg.), *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (S. 213-230). Urban&Fischer, München-Jena.

Green, J.A., Clementi, W.A. (1983): Decrease in theophylline clearance after the administration of erythromycin to a patient with obstructive lung disease. *Drug. Intell. Clin. Pharm.* 17: 370-2

Greenberg, D.J., Hallett, J.W. (1982): Lower extremity ischemia due to combined drug therapy for migraine. *Postgrad. Med.* 72: 103-5, 107

Grunden, J.W., Fisher, K.A. (1997): Lovastatin-induced rhabdomyolysis possibly associated with clarithromycin and azithromycin. *Ann. Pharmacother.* 31: 859-63

Halkin, H., Katzir, I., Kurman, I., Jan, J., Malkin, B.B. (2001): Preventing drug interactions by online prescription screening in community pharmacies and medical practices. *Clin. Pharmacol. Ther.* 69: 260-5

Hamer, A., Peter, T., Mandel, W.J., Scheinman, M.M., Weiss, D. (1982): The potentiation of warfarin anticoagulation by amiodarone. *Circulation* 65: 1025-9

Hansen, J.M., Kampmann, J.P., Siersbaek-Nielsen, K., Lumholtz, I.B., Arroe, M., Abildgaard, U., Skovsted, L. (1979): The effect of different sulfonamides on phenytoin metabolism in man. *Acta Med. Scand. Suppl.* 624: 106-10

Hansen, J.M., Kristensen, M., Skovsted, L., Christensen, L.K. (1966): Dicoumarol-induced diphenylhydantoin intoxication. *Lancet* 1966 2: 265-6

Hebert, M.F., Park, J.M., Chen, Y.L., Akhtar, S., Larson, A.M. (2004): Effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 44: 89-94

Hebert, M.F. (1997): Contributions of hepatic and intestinal metabolism and P-glycoprotein to cyclosporine and tacrolimus oral drug delivery. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 27: 201-214

Hedrick, R., Williams, F., Morin, R., Lamb, W.A., Cate, J.C. (1983): Carbamazepine-erythromycin interaction leading to carbamazepine toxicity in four epileptic children. *Ther. Drug. Monit.* 5: 405-7

Hegman, G.W., Gilbert, R.P. (1991): Ranitidine-theophylline interaction--fact or fiction? *DICP* 25: 21-5

Henauer, S.A., Hollister, L.E. (1984): Cimetidine interaction with imipramine and nortriptyline. *Clin. Pharmacol. Ther.* 35: 183-7

Hinrichsen, H. (2000): Gastroenterologika. In: J.C. Frölich, W. Kirch (Hrsg.), *Praktische Arzneitherapie* (S.317-362). Springer, Berlin.

Ho, G., Tierney, M.G., Dales, R.E. (1988): Evaluation of the effect of norfloxacin on the pharmacokinetics of theophylline. *Clin. Pharmacol. Ther.* 44: 35-8

Hodgman, M.J., Martin, T.G., Krenzelok, E.P. (1997): Serotonin syndrome due to venlafaxine and maintenance tranylcypromine therapy. *Hum. Exp. Toxicol.* 16: 14-7

Honig, P.K., Woosley, R.L., Zamani, K., Conner, D.P., Cantilena, L.R. (1992): Changes in the pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of terfenadine with concomitant administration of erythromycin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 52: 231-8

Horowitz, R.S., Dart, R.C., Gomez, H.F. (1996): Clinical ergotism with lingual ischemia induced by clarithromycin-ergotamine interaction. *Arch. Intern. Med.* 156: 456-8

Ichimaru, N., Takahara, S., Kokado, Y., Wang, J.D., Hatori, M., Kameoka, H., Inoue, T., Okuyama, A. (2001): Changes in lipid metabolism and effect of simvastatin in renal transplant recipients induced by cyclosporine or tacrolimus. *Atherosclerosis* 158: 417-23

IfAp-Index 3, Service- Institut für Ärzte und Apotheker GmbH, Januar 2003

Illes, P., Allgaier, C. (2004): Analgetika – Behandlung von Schmerzen. In: K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke (Hrsg.), *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (S. 231-254). Urban&Fischer, München-Jena.

Joffe, R.T., Sokolov, S.T. (1997): Co-administration of fluoxetine and sumatriptan: the Canadian experience. *Acta. Psychiatr. Scand.* 95: 551-2

Johne, A., Schmider, J., Brockmoller, J., Stadelmann, A.M., Stormer, E., Bauer, S., Scholler, G., Langheinrich, M., Roots, I. (2002): Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St. John's wort ( *Hypericum perforatum* ). *J. Clin. Psychopharmacol.* 22: 46-54

Jorens, P.G., van den Heuvel, P.A., Ranquin, R.E., van den Branden, F.A., Pazizel, G.A. (1989): Amiodarone induced torsades de pointe. Report of three cases and review of literature. *Acta Cardiol.* 44: 411-21

June, R.A., Nasr, I. (1997): Torsades de pointes with terfenadine ingestion. *Am. J. Emerg. Med.* 15: 542-3

Juurlink, D.N., Mamdani, M., Kopp, A., Laupacis, A., Redelmeier, D.A. (2003): Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 289: 1652-1658

Kamochi, H., Nii, T., Eguchi, K., Mori, T., Yamamoto, A., Shimoda, K., Ibaraki, K. (1999): Clarithromycin associated with torsades de pointes. *Jpn. Circ. J.* 63: 421-2

Kantola, T., Kivisto, K.T., Neuvonen, P.J. (1998): Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin. Pharmacol. Ther.* 64: 177-82

Karki, S.D., Bentley, D.W., Raghavan, M. (1990): Seizure with ciprofloxacin and theophylline combined therapy. *DICP* 24: 595-6

Karlioiva, M., Treichel, U., Malago, M., Frilling, A., Gerken, G., Broelsch, C.E. (2000): Interaction of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) with cyclosporin A metabolism in a patient after liver transplantation. *J. Hepatol.* 33: 853-5

Kirch, W. (1997): Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln. In: G. Fülgraff & D. Palm (Hrsg.), *Pharmakotherapie Klinische Pharmakologie* (S.460-469). Gustav Fischer, Stuttgart-Jena-Lübeck-Ulm.

Klein, H.O., Beker, B., Di Segni, E., Kaplinsky, E. (1987): Asystole produced by the combination of amiodarone and digoxin. *Am. Heart. J.* 1987 113: 399-400

Laberge, P., Martineau, P. (1997): Clarithromycin-induced digoxin intoxication. *Ann. Pharmacother.* 31: 999-1002

Lam, A.M., Clement, J.L. (1984): Effect of cimetidine premedication on morphine-induced ventilatory depression. *Can. Anaesth. Soc. J.* 31: 36-43

Lantz, M.S., Buchalter, E., Giambanco, V. (1999): St. John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *J. Geriatr. Psychiatry. Neurol.* 12: 7-10

Lazarou, J., Pomeranz, B.H., Corey, P.N. (1998): Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 279: 1200-1205

Lee, T.H., Friedman, P.L., Goldman, L., Stone, P.H., Antman, E.M. (1985): Sinus arrest and hypotension with combined amiodarone-diltiazem therapy. *Am. Heart. J.* 109: 163-4

Lehmann, H.-U., Witt, E., Temmen, L., Hochrein, H. (1978): Lebensbedrohliche Digitalisintoxikationen mit und ohne saluretische Zusatztherapie. *Dtsch. med. Wschr.* 103: 1566-1571

Liston, H., Bennett, L., Usher, B., Nappi, J. (1999): The association of the combination of sumatriptan and methysergide in myocardial infarction in a premenopausal woman. *Arch. Intern. Med.* 59: 511-3

Lodwick, R., McConkey, B., Brown, A.M. (1987): Life threatening interaction between tamoxifen and warfarin. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 295: 1141

Lopez, J.A., Harold, J.G., Rosenthal, M.C., Oseran, D.S., Schapira, J.N., Peter, T. (1987): QT prolongation and torsades de pointes after administration of trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am. J. Cardiol.* 59: 376-7

Lown, K.S., Mayo, R.R., Leichtman, A.B., Hsiao, H.L., Turgeon, D.K., Schmiedlin-Ren, P., Brown, M.B., Guo, W., Rossi, S.J., Benet, L.Z., Watkins, P.B. (1997): Role of intestinal P-glycoprotein (mdr1) in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 62: 248-60

Macphee, G.J., McInnes, G.T., Thompson, G.G., Brodie, M.J. (1986): Verapamil potentiates carbamazepine neurotoxicity: a clinically important inhibitory interaction. *Lancet* 1: 700-3

Mai, I., Stormer, E., Bauer, S., Kruger, H., Budde, K., Roots, I. (2003): Impact of St John's wort treatment on the pharmacokinetics of tacrolimus and mycophenolic acid in renal transplant patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 18: 819-22

Maltz, H.C., Balog, D.L., Cheigh, J.S. (1999): Rhabdomyolysis associated with concomitant use of atorvastatin and cyclosporine. *Ann. Pharmacother.* 33: 1176-9

Marcus, F.I. (1983): Drug interactions with amiodarone. *Am. Heart. J.* 106: 924-30

Maurer, A., Johne, A., Bauer, S., Brockmüller, J., Donath, F., Roots, I., Langheinrich, M., Hübner, W. (1999): Interaction of St. John's wort extract with phenprocoumon. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 55: A 22

May, F.E., Stewart, R.B., Cluff, L.E. (1977): Drug interactions and multiple drug administration. *Clin. Pharmacol. Ther.* 22: 322-8

Mousa, O., Brater, D.C., Sunblad, K.J., Hall, S.D. (2000): The interaction of diltiazem with simvastatin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 67: 267-74

Mutschler, E. (2001): Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

Nebel, A., Schneider, B.J., Baker, R.K., Kroll, D.J. (1999): Potential metabolic interaction between St. John's wort and theophylline. *Ann. Pharmacother.* 33: 502

Niemi, M., Neuvonen, P.J., Kivisto, K.T. (2001): Effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride. *Clin. Pharmacol. Ther.* 70: 439-45

Nkomo, V.T., Shen, W.K. (2001): Amiodarone-induced long QT and polymorphic ventricular tachycardia. *Am. J. Emerg. Med.* 19: 246-8.

Nolan, P.E., Erstad, B.L., Hoyer, G.L., Bliss, M., Gear, K., Marcus, F.I. (1990): Steady-state interaction between amiodarone and phenytoin in normal subjects. *Am. J. Cardiol.* 65: 1252-7

Norman, D.J., Illingworth, D.R., Munson, J., Hosenpud, J. (1988): Myolysis and acute renal failure in a heart-transplant recipient receiving lovastatin. *N. Engl. J. Med.* 318: 46-47

O'Reilly, R.A., Motley, C.H. (1979): Racemic warfarin and trimethoprim-sulfamethoxazole interaction in humans. *Ann. Intern. Med.* 91: 34-6

Perloff, M.D., von Moltke, L.L., Stormer, E., Shader, R.I., Greenblatt, D.J. (2001): Saint John's wort: an in vitro analysis of P-glycoprotein induction due to extended exposure. *Br. J. Pharmacol.* 134: 1601-8

Perucca, E., Richens, A. (1979): Paracetamol disposition in normal subjects and in patients treated with antiepileptic drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 7: 201-6

Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., Green, C., Scott, A.K., Walley, T.J., Farrar, K., Park, B.K, Breckenridge, A.M. (2004): Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *B.M.J.* 329: 15-19

Poeck, K., Hacke, W. (1998): Neurologie. Springer, Berlin.

Pond, S.M., Graham, G.G., Wade, D.N., Sudlow, G. (1975): The effects of allopurinol and clofibrate on the elimination of coumarin anticoagulants in man. *Aust. N. Z. J. Med.* 5: 324-8

Prince, R.A., Wing, D.S., Weinberger, M.M., Hendeles, L.S., Riegelman, S. (1981): Effect of erythromycin on theophylline kinetics. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 68: 427-31

Redington, K., Wells, C., Petito, F. (1992): Erythromycin and valproate interaction. *Ann. Intern. Med.* 116: 877-8

Richard, I.H., Kurlan, R., Tanner, C., Factor, S., Hubble, J., Suchowersky, O., Waters, C. (1997): Serotonin syndrome and the combined use of deprenyl and an antidepressant in Parkinson's disease. *Parkinson Study Group. Neurology* 48: 1070-7

Rindone, J.P., Keng, H.C. (1998): Gemfibrozil-warfarin drug interaction resulting in profound hypoprothrombinemia. *Chest* 114: 641-2

Robson, R.A., Begg, E.J., Atkinson, H.C., Saunders, D.A., Frampton, C.M. (1990): Comparative effects of ciprofloxacin and lomefloxacin on the oxidative metabolism of theophylline. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 29: 491-3

Rote Liste. Editio Cantor: Aulendorf/Württemberg, 2003

Roten, L., Schoenenberger, R.A., Krahenbuhl, S., Schlienger, R.G. (2004): Rhabdomyolysis in association with simvastatin and amiodarone [In Process Citation]. *Ann. Pharmacother.* 38: 978-81

Sklar, S.J., Wagner, J.C. (1985): Enhanced theophylline clearance secondary to phenytoin therapy. *Drug. Intell. Clin. Pharm.* 19: 34-6

Skovsted, L., Kristensen, M., Hansen, M., Siersbaek-Nielsen, K. (1976): The effect of different oral anticoagulants on diphenylhydantoin (DPH) and tolbutamide metabolism. *Acta. Med. Scand.* 199: 513-515

Somogyi, A., Stockley, C., Keal, J., Rolan, P., Bochner, F. (1987): Reduction of metformin renal tubular secretion by cimetidine in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 23: 545-51

Sperber, A.D. (1991): Toxic interaction between fluvoxamine and sustained release theophylline in an 11-year-old boy. *Drug. Saf.* 6: 460-2

Spinler, S.A., Gammaitoni, A., Charland, S.L., Hurwitz, J. (1993): Propafenone-theophylline interaction. *Pharmacotherapy* 13: 68-71

Sporer, K.A. (1995): The serotonin syndrome. Implicated drugs, pathophysiology and management. *Drug. Saf.* 13: 94-104.

Stack, C.G., Rogers, P., Linter, S.P. (1988): Monoamine oxidase inhibitors and anaesthesia. A review. *Br. J. Anaesth.* 60: 222-7

Starke, K. (2004): Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie. In: K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke (Hrsg.), *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (S. 1-4). Urban&Fischer, München-Jena.

Sutherland, D.L., Remillard, A.J., Haight, K.R., Brown, M.A., Old, L. (1987): The influence of cimetidine versus ranitidine on doxepin pharmacokinetics. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 32: 159-64

Swanson, J.R., Jones, G.R., Krasselt, W., Denmark, L.N., Ratti, F. (1997): Death of two subjects due to imipramine and desipramine metabolite accumulation during chronic therapy: a review of the literature and possible mechanisms. *J. Forensic. Sci.* 42: 335-9

Tal, A., Rajeshawari, M., Isley, W. (1997): Rhabdomyolysis associated with simvastatin-gemfibrozil therapy. *South. Med. J.* 90: 546-7

Tenni, P., Lalach, D.L., Byrne, M.J. (1989): Life threatening interaction between tamoxifen and warfarin. *Br. Med. J.* 298: 93

Thomson, A.H., Thomson, G.D., Hepburn, M., Whiting, B. (1987): A clinically significant interaction between ciprofloxacin and theophylline. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 33: 435-6

Venter, C.P., Joubert, P.H., Buys, A.C. (1984): Severe peripheral ischaemia during concomitant use of beta blockers and ergot alkaloids. *Br. Med. J. (Clin Res Ed)* 289: 288-9

Wayne, V.S., Harper, R.W., Laufer, E., Federman, J., Anderson, S.T., Pitt, A. (1982): Adverse interaction between beta-adrenergic blocking drugs and verapamil--report of three cases. *Aust. N. Z. J. Med.* 12: 285-9

WIdO, Wissenschaftliches Institut der AOK. Aktuelle ATC-Klassifikation mit deutscher Erweiterung in ausdrückbarer Form Stand Mai 2003 <http://www.WIdO.de/Arzneimittel/ATC/index.html>

Woodcock, B.G., Kirsten, R., Nelson, K., Rietbrock, S., Hopf, R., Kaltenbach, M. (1991): A reduction in verapamil concentrations with phenytoin. *N. Eng. J. Med.* 325: 1179

Yasui, N., Otani, K., Kaneko, S., Shimoyama, R., Ohkubo, T., Sugawara, K. (1997): Carbamazepine toxicity induced by clarithromycin coadministration in psychiatric patients. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 12: 225-9

Zeltser, D., Justo, D., Halkin, A., Prokhorov, V., Heller, K., Viskin, S. (2003): Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine.* 82: 282-90

Zimmermann, R., Ehlers, W., Walter, E., Hoffrichter, A., Lang, P.D., Andrassy, K., Schlierf, G. (1978): The effect of bezafibrate on the fibrinolytic enzyme system and the drug interaction with racemic phenprocoumon. *Atherosclerosis* 29: 477-85

## 8 Literaturverzeichnis der verwendeten Fachinformationen

Fachinformation Antiparkin®, Januar 2002

Fachinformation Aurorix®, Juli 2002

Fachinformation ASS-ratiopharm®, März 2002

Fachinformation Avalox® 400 mg Filmtabletten, Mai 2002

Fachinformation Bactoreduct®, Juli 2002

Fachinformation Bactrim®, Februar 1998

Fachinformation Beloc zok®, November 2001

Fachinformation Biperiden 2 von ct®, August 1999

Fachinformation Bonoq® 400 mg Filmtabletten, Mai 2002

Fachinformation Ciprobay® 250/-500/-750, Dezember 2001

Fachinformation Citalopram-ratiopharm® 10/20/40mg Filmtabletten, April 2002

Fachinformation Clomipramin-ratiopharm®, Mai 2001

Fachinformation Convulex® 300 mg Retardtabletten, August 2002

Fachinformation Cordarex® Cordarex® Injektionslösung, Juli 2002

Fachinformation Cotrim-ratiopharm®, Juni 2001

Fachinformation Crixivan® 200 mg / -333 mg / -400 mg, Mai 2000

Fachinformation Denan®, Juni 2002

Fachinformation DHE-ratiopharm®, November 2001

Fachinformation Dilzem® 120 mg retard/180 mg retard, August 2001

Fachinformation Dulcolax® Dragees, Februar 2001

Fachinformation Durogesic®, Februar 2000

Fachinformation Ergo-Kranit® mono 2mg, Februar 2002

Fachinformation Esbericum® forte, September 2001

Fachinformation Fenofibrat-ratiopharm®, August 2000

Fachinformation Fluvoxamin-ratiopharm®, November 2000

Fachinformation Glibenclamid-ratiopharm®, Juni 2001

Fachinformation H2Blocker-ratiopharm®, Juni 2001

Fachinformation Haldol®-Janssen Lösung, September 1999

Fachinformation Herz-ASS-ratiopharm®, Januar 2001

Fachinformation Hustenstiller-ratiopharm®, März 1998

- Fachinformation Imigran® Zäpfchen, Februar 2002
- Fachinformation Imurek®, November 2001
- Fachinformation Invirase® 200 mg Hartkapseln, November 1999
- Fachinformation Isoptin®, Januar 2002
- Fachinformation Jarsin® 450 mg, Mai 2002
- Fachinformation Jatrosom® N, Dezember 2000
- Fachinformation Johanniskraut-ratiopharm®, Juni 2001
- Fachinformation Ketek® 400 mg Filmtabletten, Juli 2002
- Fachinformation Klacid® Filmtabletten, Februar 1999
- Fachinformation Lanicor®, Juni 2000
- Fachinformation Lanitop®, Dezember 2001
- Fachinformation Lasix® 40 mg Tabletten, Februar 2001
- Fachinformation Lipanthyl® Kps, April 2001
- Fachinformation Marcumar®, August 2001
- Fachinformation Mevinacor®, Mai 2002
- Fachinformation Mediabet®, Juli 2002
- Fachinformation Mizollen®, Februar 2001
- Fachinformation Nolvadex®, Februar 2002
- Fachinformation Norvir®, November 1999
- Fachinformation Novodigal®, September 1996
- Fachinformation Paracetamol-ratiopharm®, Januar 2001
- Fachinformation Phenhydan®, Januar 1999
- Fachinformation PK-Merz® -Brausetabletten, August 2001
- Fachinformation Pravasin® protect 10/20/40 mg, August 2001
- Fachinformation Prograf®, Juli 1998
- Fachinformation Ranitidin-ratiopharm®, Januar 2002
- Fachinformation Rulid 300/Rulid®, Juli 2001
- Fachinformation Rytmonorm®, November 2001
- Fachinformation Sandimmun® Optoral 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, Kapseln, August 2000
- Fachinformation Saroten® Tabs 50mg Filmtabletten, April 2002
- Fachinformation Sepram® 20/40 mg, Juli 2002

Fachinformation Seroquel® 200 mg Filmtabletten, Mai 2001

Fachinformation Solosin®, Dezember 2001

Fachinformation Sortis® 10/20/40 mg, Juli 2002

Fachinformation Sotalex® 160 mg/-mite 80 mg, Mai 2001

Fachinformation Tegretal® 400 retard, Februar 2002

Fachinformation Terfenadin-ratiopharm®, Oktober 1998

Fachinformation Theophyllin retard- ratiopharm®, Februar 2000

Fachinformation Valproinsäure-ratiopharm®, März 2001

Fachinformation Viracept® 50 mg/g Pulver zum Einnehmen, Dezember 1999

Fachinformation Zocor®, Januar 2001

Fachinformation Zolim®, Februar 2000

Fachinformation Zoloft® 50mg/100mg, Januar 2002

Fachinformation Zyloric®, Dezember 2001

## 9.1 Danksagung

Herrn Professor Dr. C. H. Gleiter danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas, seine freundliche Beratung, das rege Interesse an meiner Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau Geldmacher, Frau Lerche und Herrn Dr. Luther vom MDK Baden-Württemberg für die zur Verfügungsstellung von PLATO, sowie für die Einführung in die Handhabung dieser Software.

Des Weiteren danke ich meinem Bruder Thorsten für seine Hilfe bei Computer-Problemen und für seine Ermutigung zum „Dranbleiben“.

Meinen Eltern danke ich besonders herzlich für ihre treue Unterstützung und Ermutigung.

## 9.2 Curriculum Vitae

### Angaben zur Person

Name: Daniela Greiner  
 Geburtsdatum: 04.11.1968  
 Geburtsort: Esslingen am Neckar  
 Eltern: Gerd Theodor Greiner  
 Eva Greiner, geb. Dax

### Ausbildung

#### Schule

1975-1979 Mörikeschule Nürtingen  
 1979-1988 Hölderlin-Gymnasium Nürtingen  
 1988 Abitur

#### Studium

Okt. 1988-Febr. 1989 Studium der Chemie an der Universität Stuttgart  
 März 1989-Okt. 1993 Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität Marburg  
 Sept. 1991 Erstes Staatsexamen  
 Okt. 1993 Zweites Staatsexamen  
 Dez. 1993-Dez. 1994 Praktisches Jahr in der Apotheke am Marktplatz in Nürtingen  
 Jan. 1995 Drittes Staatsexamen  
 Febr. 1995 Approbation  
 März 1997-Nov. 2003 Studium der Medizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
 17. März 1999 Ärztliche Vorprüfung  
 23. März 2000 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
 12. Sept. 2002 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
 Okt. 2002-Sept. 2003 Praktisches Jahr im Städtischen Klinikum Esslingen  
 27. Nov. 2003 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Beruf

seit Febr. 1995 Apothekerin in öffentlichen Apotheken