

1 Einführung

In Deutschland sind etwa 1,5 % der Klinikeinweisungen durch unerwünschte Arzneimittelinteraktionen verursacht und es wird davon ausgegangen, dass sie für etwa 20–30 % aller arzneimittelbedingten Todesfälle ursächlich sind. Im Bereich der Geriatrie wird der Anteil deutlich höher geschätzt. Das Risiko für Interaktionen steigt mit der Anzahl der eingenommenen Medikamente. Bei zwei Arzneimitteln liegt das Risiko etwa bei 13 %, bei vier Arzneimitteln bei 27 % und bei 7 Arzneimitteln sogar bei 82 %. Wird bedacht, dass im Schnitt ein älterer Patient 4–6 Arzneimittel einnimmt, ohne dass die Selbstmedikation berücksichtigt ist, erkennt man wie wichtig der strukturierte Umgang mit unerwünschten Arzneimittelinteraktions-Meldungen ist (Herrmann et al. 2011). Die Kommunikationshilfen werden in allgemeine ▶Kap. 3 und in spezielle ▶Kap. 4 unterteilt. Die allgemeinen Kommunikationshilfen müssen eigenständig ausgefüllt werden, wohingegen sich die speziellen Hilfen immer auf ein bestimmtes Risiko mit vorgegebenen Lösungsmöglichkeiten beziehen. Hierbei orientiert sich der allgemeine Aufbau der Kommunikationshilfen an der Faxvorlage „Dringende Arztrückfrage“ der Apothekerkammer Bremen.

Die Kommunikationshilfen mit den entsprechenden Entscheidungshilfen im **speziellen Teil** dieses Buches (▶Kap. 4) sollen den Apotheker und das pharmazeuti-

sche Personal beim Interaktionsmanagement unterstützen und die Arbeit erleichtern.

Basis für die Verwendung der Kommunikationshilfen ist ein strukturiertes und funktionierendes Interaktionsmanagement. Hierzu sollte vorab mit dem Team besprochen werden, welche Interaktionen wie und wann von wem geklärt werden müssen. Ebenso muss sichergestellt sein, dass die wichtigsten Interaktionsmeldungen und die daraus folgenden Maßnahmen bekannt sind.

Bei der Erstellung der **spezielle Kommunikationshilfen** (▶Kap. 4) haben wir uns an der Anwendungsbeobachtung der Bayerischen Landesapothekerkammer von 2011 orientiert. Dabei wurde in den teilnehmenden Apotheken, die dem **Qualitätszirkel Pharmazeutische Betreuung** angehören eine Interaktionserhebung über einen Zeitraum von einem Monat durchgeführt. Die Auswertung ergab, dass ca. 20 Interaktionen 70 % der Interaktionsmeldungen ausmachen (▣Tab. 1.1) (Scharpf et al. 2012, Mayer et al. 2006).

Für die Kommunikationshilfen sind Interaktionen, deren Maßnahmen der Patient selbst umsetzen kann, nicht mit aufgenommen worden. Eine zeitversetzte Einnahme oder eine engmaschige Blutzuckerkontrolle bzw. die veränderten Warnsymptome einer Hypoglykämie bei der Kombination eines **β-Blockers** mit **Insulin** können mit dem Patienten direkt abgesprochen werden und die Interaktionsmeldung geklärt werden.

▣ **Tab. 1.1** Top 20 der Interaktionen basierend auf der Anwendungsbeobachtung der BLAK 2011

| Nr. | IA-Partner A | IA-Partner B | Risiko | Maßnahmen (kurzgefasst) |
|-----|------------------------------|---|---|--|
| 1 | NSAR | Diuretikum, kaliuretisch | Blutdruckanstieg, Nierenfunktionsstörungen ▶ Kap. 4.3, ▶ Kap. 4.13 | RR- und Kontrolle der Nierenfunktion |
| 2 | NSAR | ACE-Hemmer | Blutdruckanstieg, Nierenfunktionsstörungen ▶ Kap. 4.3, ▶ Kap. 4.13 | RR- und Kontrolle der Nierenfunktion |
| 3 | NSAR | β-Blocker | Blutdruckanstieg ▶ Kap. 4.3 | RR-Kontrollen |
| 4 | NSAR | AT ₁ -Blocker | Blutdruckanstieg, Nierenfunktionsstörungen ▶ Kap. 4.3, ▶ Kap. 4.13 | RR- und Kontrolle der Nierenfunktion |
| 5 | NSAR | SSRI | Blutungen ▶ Kap. 4.4 | Blutungsrisiko besprechen, PPI bei Bedarf, Wechsel Schmerzmittel |
| 6 | NSAR | TAH | Blutungen ▶ Kap. 4.4 | Blutungsrisiko besprechen, PPI bei Bedarf, Wechsel Schmerzmittel |
| 7 | Orale Anti-koagulanzen | Cholesterolsynthese-Hemmer | Blutungen ▶ Kap. 4.4 | Blutungsrisiko besprechen, PPI bei Bedarf |
| 8 | NSAR | Glucocorticoide | Blutungen, gastrointestinale ▶ Kap. 4.5 | Blutungsrisiko besprechen, PPI bei Bedarf |
| 9 | α ₂ -Agonisten | β-Blocker | Bradykardie ▶ Kap. 4.6 | RR-Kontrollen |
| 10 | β-Sympathomimetikum | β-Blocker | Bronchospasmen, Verschlechterung der Atemfunktion ▶ Kap. 4.7 | Kontrolle der Atemfunktion |
| 11 | Vitamin-D-Derivate | Thiazid-Diuretika | Elektrolytveränderung – Hypercalcämie ▶ Kap. 4.8 | Elektrolytkontrolle |
| 12 | Insulin | β-Blocker | Hypoglykämie, verschleierte Symptome | BZ-Messung, Patient sensibilisieren (Schwitzen einziges Symptom) |
| 13 | ACE-Hemmer | Diuretika, kaliumretinierende | Elektrolytveränderung – Hyperkaliämie ▶ Kap. 4.8 | Elektrolytkontrolle |
| 14 | ACE-Hemmer | Glucocorticoide | Elektrolytveränderung – Hypokaliämie ▶ Kap. 4.8 | Elektrolytkontrolle |
| 15 | Diuretika, kaliuretisch | Allopurinol | Immunologische Reaktion ▶ Kap. 4.9 | Blutbildkontrolle |
| 16 | ASS zur TAH | Ibuprofen (Neu: Naproxen und Novaminsulfon) | Kardioprotektion, aufgehoben ▶ Kap. 4.10 | Zeitversetzte Einnahme – Wechsel Schmerzmittel |
| 17 | Antidepressiva, tricyklische | SSRI | Tachykardie, QT-Zeit-Verlängerung ▶ Kap. 4.16 | EKG-Kontrolle |
| 18 | Herzglykoside | Diuretika, kaliuretisch | Wirkstofferrhöhung, Intoxikation ▶ Kap. 3.2.4 | Kontrolle und Dosisanpassung |
| 19 | Bisphosphonate | Kationen, polyvalent | Wirkstoffreduktion, Wirkverlust ▶ Kap. 3.2.5 | Zeitversetzte Einnahme |
| 20 | Schilddrüsenhormone | Kationen, polyvalent | Wirkstoffreduktion, Wirkverlust ▶ Kap. 3.2.5 | Zeitversetzte Einnahme |

- **CAVE Interaktionsmeldung Schilddrüsenhormon – Kationen, polyvalent**
Stellt sich im Gespräch mit dem Patienten heraus, dass der Patient sein Schilddrüsenpräparat immer mit den Calciumtabletten zusammen nach dem Frühstück einnimmt, sollte ein Wechsel der Einnahmemodalität nur nach Rücksprache mit dem Arzt erfolgen. Denn die Werte des Patienten sind genau auf diese gemeinsame Einnahme eingestellt. Hier können Sie dem Arzt eine Nachricht zukommenlassen und den Patienten bitten, Rücksprache mit seinem Arzt zu halten. Als Kommunikationsvorlage kommt hier zum Beispiel die Wirkstoffspiegelreduktion ◦Abb. 3.10 in Frage (►Kap. 3.2).

Wie Sie in der ◻Tab.1.1 erkennen, kann ein Risiko durch unterschiedliche Arzneistoffkombinationen verursacht werden. Die Maßnahmen in der Apotheke und beim Arzt sind aber in der Regel identisch, sodass diese Risiken zusammengefasst werden.

Im **speziellen Teil** (►Kap.4) wurden zusätzlich Interaktionen ergänzt, die in dem Jahr 2020 häufig in unserer Apotheke bearbeitet worden sind oder deren Risiken besonders schwerwiegend waren.

Zusammengefasst ergeben sich 16 verschiedene Kommunikationshilfen nach Risiko gegliedert, mit denen sich der Großteil der Interaktionsmeldungen bearbeiten lässt.

Kommunikationshilfen zu 16 verschiedenen Risiken (►Kap. 4)

1. Agranulozytose
2. Anticholinerge Effekte
3. Blutdruckanstieg und Nierenfunktionsstörungen
4. Blutungen, allgemein
5. Blutungen, gastrointestinal
6. Bradykardie
7. Bronchospasmen
8. Elektrolytveränderungen

9. Immunologische Reaktionen
10. Kardioprotektion, aufgehoben
11. Myopathien, statinassoziert
12. Neutropenie
13. Nierenfunktionsstörungen
14. Nierenversagen, akutes – Triple Whammy
15. Serotonin-Syndrom
16. Tachykardie, TdP – QT-Zeit-Verlängerung

Handelt es sich um ein Risiko, welches nicht bei den speziellen Kommunikationshilfen (►Kap.4) aufgeführt ist, können Sie die Kommunikationshilfen aus dem **allgemeinen Teil** (►Kap.3.2) nutzen. Hier finden sich fünf verschiedene Hilfen, die Sie individuell ergänzen können. Bei der ersten Kommunikationshilfe können Sie ein Risiko ergänzen, bei der zweiten aus verschiedenen vorgegebenen Risiken auswählen, bei der dritten können Sie mehrere Risiken angeben und die vierte und fünfte Kommunikationshilfe bieten die Möglichkeit Wirkstoffspiegelerhöhungen oder -reduktionen auszuwählen.

Im **speziellen Teil** (►Kap.4) gibt es neben kurzen Erläuterungen zu dem Interaktionsrisiko zusätzlich Entscheidungshilfen in Form von Fließdiagrammen. Diese dienen zur ersten Orientierung für das gesamte Apothekenteam. Sie bieten die Möglichkeit eine schnelle Entscheidung zu treffen, ob ein Fax bzw. eine E-Mail notwendig und ausreichend ist. In besonderen Ausnahmefällen lässt sich ein direkter Arztanruf nicht umgehen, diese Entscheidung liegt immer beim Apotheker.

Mithilfe der Entscheidungshilfen können Teamschulungen durchgeführt werden, die mit Wissen aus entsprechender Fachliteratur ergänzt werden sollten. Wenn jeder im Team die häufigsten und wichtigsten Interaktionen kennt, kann schneller und sicherer gehandelt werden. Dem Patienten können direkt die richtigen Fragen gestellt werden, ohne die Monographie studieren zu müssen. Eine Verunsicherung des Patienten wird somit vermieden und Sie steigern die Kompetenz und stärken das Selbstbewusstsein des Teams.

4 Spezielle Kommunikationshilfen

In diesem **speziellen Teil** finden Sie zu dem Risiko der Interaktion eine Kommunikationshilfe sowie eine entsprechende Entscheidungshilfe.

Die Kommunikationshilfen finden Sie ebenfalls zum Download auf www.Online-PlusBase.de.

Allgemeiner Aufbau der Entscheidungshilfen

Die Entscheidungshilfen basieren auf dem Algorithmus zum Umgang mit Interaktionen (◉ Abb. 2.1) und sind immer gleich strukturiert, um einen schnellen Überblick zu ermöglichen. Der Punkt „Zuständigkeiten“ wird hier nicht mehr explizit aufgeführt. Bei Unsicherheiten ist immer ein Apotheker hinzuzuziehen. Interaktionen die durch eine zeitversetzte Einnahme umgangen werden können, müssen in der Regel nicht weiter bearbeitet werden. Dieser Punkt entfällt, dadurch können die Entscheidungshilfen übersichtlicher gestaltet werden.

Anwendung der Kommunikationshilfe

Das folgende Beispiel aus der Praxis verdeutlicht die Anwendung der Kommunikationshilfe aus dem **speziellen Teil** (◉ Abb. 4.1).

Praxisbeispiel

Ein Stammkunde legt eine Neuverordnung über Omeprazol vom Hausarzt vor. Die Computersoftware zeigt eine Interaktionsmeldung mit der Dauermedikation Phenprocoumon an.

Angaben der ABDA-Datenbank

- Interaktionspartner: Omeprazol – Phenprocoumon
- Klassifikation: Schwerwiegend
- Risiko: Verstärkte blutgerinnungshemmende Wirkung der Vitamin-K-Antagonisten möglich
- Quellenbewertung: Datenlage schwach
- Häufigkeit: Nicht bekannt

- **Mögliche Symptome:** Bluterguss, Blutung, Nasenbluten, Verlängerte Blutungszeit
- **Maßnahmen:** Alternativ Rabeprazol als PPI, bzw. INR besonders engmaschig überwachen
- **Expertenwissen**
 - **Mechanismus:** Die Interaktion beruht wahrscheinlich auf einer Hemmung des oxidativen Metabolismus der Vitamin-K-Antagonisten durch die Protonenpumpenblocker. Omeprazol hemmt die Cytochrom-P450-Isoenzyme 2C19 und eventuell auch 2C9. Durch diese Isoenzyme werden die Cumarin-Derivate verstoffwechselt. So vermindert Omeprazol die Clearance des weniger aktiven R-Warfarin, nicht aber die von S-Warfarin. Pantoprazol, Lansoprazol und Rabeprazol hemmen diese Isoenzyme nur in geringerem Ausmaß. Zusätzlich kann eine Änderung der Absorption auf Grund veränderter Magen-pH-Werte auftreten.

Die Interaktionsmeldung wurde im Nachhinein bearbeitet. Die klinische Relevanz der Interaktion war unklar und eine Verunsicherung des Patienten sollte vermieden werden. Es erfolgte ausschließlich eine Meldung an den Arzt, die in ◉ Abb. 4.1 dargestellt wird.

Antwort des Arztes: Patient wird in die Praxis einbestellt und das weitere Vorgehen wird besprochen.

Ergebnis der Intervention: Der Arzt hat den Patienten 7 Tage später zur INR-Kontrolle einbestellt. Der INR-Wert lag bei 5,4. Er wurde auf Pantoprazol umgestellt und die Phenprocoumondosis kurzzeitig bis zur Normalisierung des INR-Werts pausiert. Mittlerweile wurde unter Pantoprazol die Phenprocoumondosis wieder auf das für den Patienten übliche Dosierschema angepasst. Diese Interaktion war für uns neu und wir haben die klinische Relevanz falsch eingeschätzt. Es fand umgehend eine Information an alle pharmazeutischen Mitarbeiter und eine Meldung an die AMK statt. Wir werden zukünftig dem Arzt einen direkten Wechsel auf Pantoprazol mit engmaschiger INR-Kontrolle empfehlen.

Dringende Arztanfrage/Arztinformation

| | | | | | | |
|---|----------------------------------|---|----------------------|--|------------------------|-----------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> Krankenkasse bzw. Kostenträger Barmer | | Hilfs- BVG 6 | Impf- mittel 7 | Spr.- Stoff 8 | Begr.- Pflicht 9 | Apotheken Nummer / BK |
| Name, Vorname des Versicherten Herr Vladimir Drac geb. am 22.12.1966 Transilvanerstraße 5 48149 Münster | | Zuzahlung Gesamt Brutto | | Arzneimittel-Hilfsmittel-Nr. Faktor Tasse | | |
| Kostenträgerkennung 103480007 | Versicherten-Nr. X34567813124 | Status 100000 | | 1. Verordnung | | |
| Betriebsstätten-Nr. 1919666999 | Arzt-Nr. 67891234 | Datum 06.12.2021 | | 2. Verordnung | | |
| Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen) <input checked="" type="checkbox"/> Omep 40mg 50 ST. N2 PZN 04127482 1-0-0 | | 67891234 Dr. Tom Hemer Facharzt für Allgemeinmedizin Blaufleckstraße 13 48155 Münster | | Vertragsarztstempel T. Hemer Muster 16 (10.2014) | | |
| Bei Arbeitsunfall auszufüllen! Unfalltag Unfallbetrieb oder Arbeitgebnummer | | Abgabedatum in der Apotheke | | 123456789Y | | |



(Logo/Stempel der Apotheke)

Tel.: 00123 / 4567

Fax: 00123 / 4566

Datum: 22.10.2021

Ansprechpartner/in:

Frau Ratgeb

Sehr geehrte Frau Dr./Sehr geehrter Herr Dr. Hemer

Bei der obigen Verordnung haben wir folgende potentielle Interaktion zwischen den Arzneistoffen festgestellt:

Erhöhtes Blutungsrisiko durch verstärkte Marcumar-Wirkung

| Arzneistoff | Neuverordnung | Dauerverordnung | Sonstiges |
|-------------|---------------|-----------------|--|
| Omeprazol | N | | Kann den INR-Wert deutlich erhöhen. Besser geeignet Pantoprazol, zeigt diese IA weniger ausgeprägt |

Wir schlagen folgende Lösung vor:

- Engmaschige INR-Kontrolle nach An- bzw. Absetzen der neuen Medikation
- Zusätzliche Gabe eines PPI. Bevorzugt Pantoprazol, da geringeres Interaktionspotenzial als Omeprazol (Erhöht die Plasmaspiegel von Marcumar und damit die INR ↑, Clopidogrel Wirksamkeit eventuell reduziert -Datenlage unklar)
- Alternatives Arzneimittel, das die INR weniger/nicht erhöht: Rabeprazol, Pantoprazol

Maßnahmen in der Apotheke:

- Medikamentenabgabe bereits erfolgt
- Medikamentenabgabe an den Patienten am _____ ab _____ Uhr
- Patient wurde über die Interaktion in Kenntnis gesetzt
- Patienteninformation:** Bei Auftreten von Symptomen wie Blut im Urin/Stuhl, Nasenbluten, Oberbauchbeschwerden, vermehrte Hämatome Rücksprache mit dem Arzt empfohlen.

Ihre Antwort:

- Problem bekannt, Verordnung soll wie angeordnet erfolgen
- Ich bin mit der vorgeschlagenen Lösung einverstanden
- Patient wird in die Praxis einbestellt und das weitere Vorgehen besprochen
- Ich bevorzuge folgendes Vorgehen:

Datum, Unterschrift

● **Abb. 4.1** Beispiel für die Meldung eines Interaktionsrisikos an den Arzt mit der speziellen Kommunikationshilfe „Erhöhtes Blutungsrisiko“

4.1 Agranulozytose (AZ), Granulozytopenie (GP)

- Clozapin plus diverse Arzneimittel, die das Agranulozytoserisiko erhöhen.
- Clozapin plus Antidepressiva (bei dieser Kombination besteht häufig zusätzlich ein erhöhtes Risiko für QT-Zeit-Verlängerung bzw. TdP-Tachykardien (eigene Kommunikationshilfe • Abb. 4.4).

Sinken die neutrophilen Granulozyten unter $< 1,5 \times 10^9/L$ spricht man von einer Neutropenie (Synonym: Granulozytopenie). Bei einem weiteren Abfall unter

$< 0,5 \times 10^9/L$ von einer Agranulozytose. Zu den Arzneimitteln, die selbst unter Monotherapie ein hohes Risiko für die Auslösung einer Granulozytopenie bzw. Agranulozytose haben, zählen **Novaminsulfon, Ticlopidin, Sulfasalazin, Cotrimoxazol** und **Thyreostatika**.

Es wird zwischen der immunologischen Typ-1-Agranulozytose (zeit- und dosisunabhängig) und der toxischen Typ-2-Agranulozytose (zeit- und dosisabhängig) unterschieden. Diese Unterscheidung kann zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Interaktion wichtig sein, allerdings lassen sich die Arzneistoffe nicht immer einem bestimmten Typ zuordnen.



• Abb. 4.2 Entscheidungshilfe „Agranulozytose“