

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

betreut am  
Zentrum der Psychischen Gesundheit  
Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie  
Direktor: Prof. Dr. Andreas Reif

**Einfluss von Interaktionsdatenbanken auf die  
Arzneimitteltherapiesicherheit im Krankenhaus**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Liv Frederike Ilgner

aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2023

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem

Referentin: Prof. Dr. Martina Hahn

Korreferent/in: Prof. Dr. Marjan van den Akker

Tag der mündlichen Prüfung: 22.05.2024

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>6</b>
1.1 ZIEL DER DISSERTATION.....	7
1.2 STAND DER FORSCHUNG .....	7
1.2.1 Begriffserklärungen.....	7
1.3 UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN UND ARZNEIMITTELWECHSELWIRKUNGEN .....	9
1.4 PSYCHIATRISCHE ERKRANKUNGEN UND PSYCHOPHARMAKA.....	12
1.5 POLYPHARMAZIE .....	17
1.6 FÖRDERUNG VON PATIENTENSICHERHEIT.....	20
1.7 DIGITALISIERUNG .....	23
1.8 ARZNEIMITTELDATENBANKEN .....	26
1.9 EVIDENZBASIERTE MEDIZIN.....	30
1.10 WAS MACHT EINE GUTE DATENBANK AUS? .....	32
1.11 ZUSAMMENFASSUNG.....	38
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>41</b>
2.1 PATIENTENKOLLEKTIV:.....	41
2.2 BEWERTUNGSSYSTEM .....	42
2.3 SENSITIVITÄT .....	43
2.4 SCHWERE WECHSELWIRKUNGEN .....	44
2.5 SPEZIFITÄT .....	44
2.6 EINZELNE INTERAKTIONSPAARE.....	45
2.6.1 Lithiumcarbonat und Promethazin .....	45
2.6.2 Mirtazapin und Escitalopram .....	46
2.6.3 Venlafaxin und Apixaban .....	46
2.6.4 Escitalopram und Bupropion.....	46
2.6.5 Lithium und Candesartan.....	47
2.7 DATENBANKEN .....	47
2.8 DIGITALE HILFSMITTEL MEDIZINISCHEN FACHPERSONALS .....	48
2.8.1 arznei-telegramm.....	48
2.8.2 ABDA .....	50
2.8.3 AiDKlinik.....	53
2.8.4 ifap:.....	57
2.8.5 PGXperts: .....	60
2.8.6 PSIAC .....	63
2.8.7 mediQ .....	66
2.8.8 Scholz online .....	68
2.9 DIGITALE HILFSMITTEL MEDIZINISCHER LAIEN .....	71
2.9.1 drugs.com .....	72
2.9.2 DocMorris .....	76
2.9.3 medikamente-per-klick.de.....	79
2.9.4 Apotheken Umschau.....	81
2.10 STATISTIK .....	85
<b>3 ERGEBNISSE</b> .....	<b>86</b>
3.1 DATENSATZ.....	86
3.2 ÜBEREINSTIMMUNG DATENBANKEN .....	86
3.3 BEWERTUNGSSYSTEM .....	88

3.4 EINZELBEWERTUNG.....	90
3.5 EINZELANALYSE .....	92
3.5.1 <i>drugs.com</i> .....	92
3.5.2 <i>DocMorris und medikamente-per-klick.de</i> .....	95
3.5.3 <i>Apotheken Umschau</i> .....	97
3.5.4 <i>arznei-telegramm</i> .....	98
3.5.5 <i>ABDA</i> .....	100
3.5.6 <i>AiDKlinik</i> .....	102
3.5.7 <i>ifap</i> .....	104
3.5.8 <i>PGXperts</i> .....	106
3.5.9 <i>PSIAC</i> .....	108
3.5.10 <i>mediQ</i> .....	110
3.5.11 <i>Scholz online</i> .....	111
3.6 TREFFERQUOTE .....	113
3.6.1 <i>Trefferquote psychiatrische Interaktionen</i> .....	115
3.6.2 <i>Trefferquote für gemischte Interaktionspaare</i> .....	116
3.6.3 <i>Trefferquote somatische Interaktionspaare</i> .....	117
3.7 SCHWERE WECHSELWIRKUNGEN .....	118
3.7.1 <i>Es-/Citalopram und Quetiapin</i> .....	123
3.7.2 <i>Escitalopram und Mirtazapin</i> .....	124
3.7.3 <i>Citalopram und Risperidon</i> .....	125
3.7.4 <i>Lithium und Candesartan</i> .....	126
3.7.5 <i>Beteiligte Wirkstoffe an schweren Wechselwirkungen</i> .....	127
3.8 ERGEBNISSE EINZELNE INTERAKTIONSPAARE .....	128
<b>4 DISKUSSION.....</b>	<b>132</b>
4.1 DISKUSSION DER DATEN .....	132
4.2 EINZELERGEBNISSE DATENBANKEN .....	136
4.3 KOSTENFREIE VS. KOSTENPFLICHTIGE DATENBANKEN.....	139
4.4 TREFFERQUOTE.....	140
4.5 SCHWERE WECHSELWIRKUNGEN .....	141
4.6 EINZELNE INTERAKTIONSPAARE.....	141
4.7 LIMITIERUNGEN DER STUDIE UND IDEEN FÜR DIE ZUKUNFT .....	143
4.8 AUSBLICK.....	145
4.9 ZUSAMMENFASSUNGEN .....	149
4.9.1 <i>Zusammenfassung</i> .....	149
4.9.2 <i>Abstract</i> .....	151
<b>5 ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>153</b>
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>155</b>
<b>SCHRIFTLICHE ERKLÄRUNG.....</b>	<b>169</b>

## Abkürzungsverzeichnis

- ABDA: Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V.
- Aid: Arzneimittel-Informationen-Dienste
- afgis: Aktionsforum Gesundheitsinformationssystem
- BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
- BMG: Bundesministerium für Gesundheit
- CYP: Cytochrom P450
- diGA: Digitale Gesundheitsanwendung
- DRIVE: DRug Interaction eVidence Evaluation
- E-Rezept: Elektronisches Rezept
- M&M-Konferenz: Morbiditäts-und-Mortalitäts-Konferenz
- SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
- SSRNIs: Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

## 1 Einleitung

Patientensicherheit ist nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit ein vorrangiges Ziel der gesundheitlichen Versorgung in Deutschland und sollte Leitgedanke für die Weiterentwicklung des Gesundheitswesens sein.

Die Vermeidung von Schäden bei der Behandlung ist sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich eine der wichtigsten Aufgaben aller im medizinischen Sektor tätigen Personen und Unterstützung durch Hilfsmittel ist sinnvoll und unabdingbar. Insbesondere digitale Hilfsmittel sind mittlerweile ein probates Mittel um Informationen zu generieren und Unsicherheiten auszugleichen. Digitale Plattformen wie „dosing.de“ und „embryotox.de“ werden im klinischen Alltag mit großer Regelmäßigkeit genutzt und können den Arbeitsalltag erleichtern.

Zur Patientensicherheit gehören Sicherheits- und Qualitätsvorgaben und insbesondere die Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen sowie Arzneimittelwechselwirkungen. Zwar geben die Fachinformationen Auskunft zu möglichen Wechselwirkungen, die Übersicht bei polypharmazeutisch behandelten Patienten zu behalten ist jedoch kaum möglich. Daher wurden zahlreiche digitale Unterstützungssysteme entwickelt, die Arzneimittel auf potenzielle Wechselwirkungen überprüfen und den Nutzer vor möglichen Gefahren warnen. Plattformen dieser Art sind sowohl für medizinisches Fachpersonal als auch für Patienten in großer Zahl verfügbar und werben mit unterschiedlichen Feinheiten, die im Rahmen der Patientenbetreuung hilfreich sein sollen.

Klare Definitionen einer „klinisch relevanten“ Wechselwirkung fehlen bisher, was die Einordnung erschwert und teilweise auch die großen Unterschiede zwischen den einzelnen Datenbanken erklärt, die in der Literatur beschrieben und in der folgenden Einleitung genauer erläutert werden sollen.

Psychiatrische Patienten gelten aufgrund verschiedener Risikofaktoren als besonders vulnerables Patientenkollektiv. Psychopharmaka sind aufgrund ihrer biochemischen Eigenschaften prädestiniert Neben- oder Wechselwirkungen auszulösen und die Betrachtung psychiatrischer Medikamente ist daher besonders interessant.

## **1.1 Ziel der Dissertation**

Ziel ist die Analyse von vorhandenen Datenbanken und deren Vergleich, um Schwachstellen aufzuzeigen und dem Heilberufler durch die Ergebnisse der Analyse die Auswahl der für ihn geeigneten Datenbanken zu ermöglichen, um dadurch die Arzneimitteltherapiesicherheit zu erhöhen.

## **1.2 Stand der Forschung**

In der folgenden Literaturdiskussion soll der aktuelle Stand der Forschung zu digitalen Hilfsmitteln im klinischen Alltag untersucht werden. Außerdem sollen Art und Beschaffenheit klinischer Wechselwirkungen und die unterschiedlichen Mechanismen besprochen werden. Um die „ideale Datenbank“ zu finden, müssen zunächst Kriterien zur Definition einer „idealen Datenbank“ festgelegt werden, was im Folgenden ebenfalls geschehen soll.

### **1.2.1 Begriffserklärungen**

Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung, oder Nebenwirkung ist eine unbeabsichtigte Reaktion nach Einnahme eines Medikaments, die nicht im Einklang mit der beabsichtigten Wirkung steht oder schädlich ist. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind eine wichtige Ursache für Morbidität und Mortalität und können hohe Kosten für das Gesundheitssystem verursachen<sup>1</sup>.

Arzneimittelwechselwirkungen sind „Veränderungen in der Wirksamkeit eines Arzneimittels“ aufgrund einer gleichzeitigen, oder kürzlich vorangegangenen Einnahme eines weiteren Arzneimittels. Die Wirkung des Arzneimittels kann abgeschwächt, oder verstärkt werden und in der Regel sind Arzneimittelwechselwirkungen unerwünscht. Viel seltener wird sich der biochemische Effekt in der Pharmakotherapie zu Nutzen gemacht und Medikamente mit Wechselwirkungspotenzial werden bewusst miteinander kombiniert.

In der Pharmakotherapie unterscheidet man grundsätzlich zwischen pharmakokinetischen- und pharmakodynamischen Interaktionen. Pharmakodynamische Interaktionen sind Wechselwirkungen bei denen Arzneistoffe sich in ihrer Wirkung unmittelbar beeinflussen. Dieses geschieht, wenn die Arzneistoffe an den gleichen Zielstrukturen angreifen und ihre Wirkung

daher verstärkt, verringert oder im Allgemeinen verändert wird<sup>2</sup>. Die Wirkung zweier Wirkstoffe kann hier addiert werden, synergistisch, oder antagonistisch sein. Addition ist die Kombination zweier Wirkstoffe, deren Effekte summiert werden. Unter Synergismus versteht man eine gegenseitige Wirkverstärkung, die stärker ist als reine Addition und antagonistische pharmakodynamische Wechselwirkungen beinhalten gegenseitige Wirkabschwächung- oder gar Aufhebung<sup>3</sup>.

Unter pharmakokinetischen Interaktionen versteht man Wirkspiegelveränderungen von Medikamenten die wechselwirkungsbedingt aufgrund von veränderter Absorption, Verteilung, Metabolisierung oder Elimination entstehen.

Durch erhöhte Blutplasmakonzentrationen erhöht sich das Risiko von Nebenwirkungen, oder gar toxischem Potenzial, während verringerte Spiegel die Wirksamkeit schmälern und die Medikation bis hin zum Therapieversagen beeinträchtigen können<sup>4</sup>.

Polypharmazie ist die dauerhafte Einnahme von mehreren Medikamenten, wobei keine einheitliche Definition existiert. In der Fachliteratur beschreiben die meisten Autoren die gleichzeitige Einnahme von mehr als 5 Medikamenten als Polypharmazie<sup>5</sup>. Die World Health Organisation (WHO) definiert bereits die tägliche Einnahme von drei Medikamenten als Polypharmazie. Mit einbezogen sind sogenannte „Over-the-counter“-Medikamente, also Medikamente, die frei verkäuflich und nicht verschreibungspflichtig sind, sowie potenziell inadäquate Medikamente („PIM“). Hiermit sind Arzneimittel gemeint, die für den älteren Menschen im Vergleich zum klinischen Nutzen die Gefahr überhöhter Nebenwirkungen bergen.

Insbesondere ältere Patienten werden immer häufiger polypharmazeutisch behandelt, Daten zu Folge sind es ca. 42% aller über 65-jährigen mit steigender Tendenz<sup>6</sup>.

Das ist insbesondere interessant, weil eine steigende Anzahl eingenommener Medikamente positiv linear mit dem Auftreten arzneimittelbezogener Probleme assoziiert zu sein scheint<sup>7</sup>.

Unter arzneimittelbezogenen Problemen versteht man „Ereignisse, oder Umstände bei der Arzneimitteltherapie des Patienten, die tatsächlich, oder potenziell das Erreichen von angestrebten Therapiezielen verhindern“<sup>8</sup>.

Unter Psychopharmaka versteht man eine Vielzahl verschiedener Medikamentengruppen, die bei der Behandlung psychischer Erkrankungen, durch Beeinflussung der neuronalen Abläufe im zentralen Nervensystem, eingesetzt werden<sup>9</sup>. Durch die weltweite Zunahme psychischer Erkrankungen spielt auch die Verschreibung von Psychopharmaka eine zentrale Rolle im Gesundheitswesen. Daten zu Folge nimmt jeder sechste Patient mindestens ein Psychopharmakon ein<sup>10</sup>.

### **1.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Arzneimittelwechselwirkungen**

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Arzneimittelwechselwirkungen spielen im klinischen Arbeitsalltag eine relevante Rolle und können die Patientensicherheit gefährden. Zwar sind nicht alle Interaktionen schädlich und teilweise wird die gleichzeitige Verschreibung zweier Medikamente genutzt, um therapeutische Ziele zu erreichen, dennoch kann eine Kombinationstherapie die Wirkung eines Medikaments verstärken oder abschwächen und dieses ist meist nicht gewünscht.

Ein Beispiel für eine Wechselwirkung, die sich therapeutisch zu Nutze gemacht wird, ist beispielsweise die antagonistisierende Wirkung von Naloxon bei Opioid Überdosierung.

Im Allgemeinen treten Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Einnahme zweier Medikamente auf, die pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch miteinander interagieren.

Schwerwiegende Wechselwirkungen entstehen insbesondere aufgrund von Veränderungen der intestinalen Absorption, der hepatischen Aufnahme oder der renalen Ausscheidung und können aufgrund von Wirkungsverstärkung, Toxizität oder Therapieversagen zweier Arzneimittel, klinisch relevant werden<sup>11</sup>.

Unterscheiden lässt sich zwischen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Wechselwirkungen, die den Patienten in gleichem Ausmaß beeinträchtigen können. Diese Eigenschaften eines Medikamentes zu kennen, beispielsweise die Beeinflussung der Zielrezeptoren, ist auch in der Forschung

und Medikamentenneuentwicklung relevant und wird sich zu Nutze gemacht<sup>12</sup>. Klinisch relevant wird eine Wechselwirkung, wenn „die therapeutische Aktivität und/oder Toxizität eines Arzneistoffes in dem Maße verändert wird, dass eine Anpassung der Dosis oder ein medizinisches Einschreiten notwendig wird“<sup>13</sup>. Dennoch existiert bisher keine standardisierte Definition einer klinisch schweren Wechselwirkung<sup>14</sup>. Gründe hierfür sind vielfältig. Insbesondere die unterschiedlichen Auswirkungen auf den Patienten, aufgrund individueller Faktoren, erschweren die Definition einheitlicher Kriterien. Die Relevanz des Themas wird bei Betrachtung diverser Studiendaten deutlich. Arzneimittelwechselwirkungen seien ein Hauptgrund für Einweisungen in die Notaufnahme, für Krankenhausaufenthalte, sowie für Morbidität und Mortalität<sup>15</sup>. Nach Daten der World Health Organisation seien unerwünschte Arzneimittelwirkungen in den USA die viert- bis sechsthäufigste Todesursache<sup>16</sup>. In einer Studie von McDonnell et al. aus dem Jahr 2002 wurden alle Krankenhauseinweisungen in ein großes Universitätsklinikum aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen über 11 Monate gezählt. In 25% aller 437 Vorstellungen sei die Situation ernst bis lebensgefährlich gewesen. Interessanterweise seien viele dieser Ereignisse vermeidbar gewesen und Gründe waren insbesondere unzureichendes Monitoring, Dosierungsfehler, Non-Compliance und Arzneimittelwechselwirkungen<sup>17</sup>.

Im Durchschnitt erhält jeder Patient während eines stationären Krankenhausaufenthalts 10 Medikamente gleichzeitig. Einer Studie nach liegt die Wahrscheinlichkeit einer unerwünschten Arzneimittelwechselwirkung bei 6 gleichzeitig eingenommenen Medikamenten bei 5% und steigt auf über 40% bei einer Medikamentenanzahl von mehr als 15<sup>18</sup>. Anderen Daten zu Folge machen Wechselwirkungen ca. 7 % aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus. Das Risiko eine unerwünschte Arzneimittelwechselwirkung zu erleiden, steigt von 5,6% bei zwei gleichzeitig eingenommenen Medikamenten auf 100% bei 8 oder mehr gleichzeitig eingenommenen Medikamenten<sup>19</sup>. Dass Arzneimittelwechselwirkungen eine relevante Rolle bei der täglichen Patientenbehandlung spielen, zeigen noch weitere Studiendaten. In einer großen Metaanalyse von Dechanont et al. aus dem Jahr 2014 mit 13 eingeschlossenen Studien betrug die Prävalenzrate relevanter Arzneimittelwechselwirkungen bei

Krankenhauseinweisungen 1,1% und die Rate an relevanten Wechselwirkungen für Patienten mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen betrug sogar 22,2%<sup>20</sup>. Nicht nur im Krankenhaus tätige Mediziner sind mit Arzneimittelwechselwirkungen konfrontiert, sondern auch niedergelassene, in Praxen tätige Ärzte. Bjerrum et al. konnten in einer 2008 durchgeführten Studie eine 6% Rate für klinisch relevante Wechselwirkungen in dänischen Hausarztpraxen detektieren. Risikofaktoren waren höheres Alter, die Menge der gleichzeitig eingenommenen Medikamente und die Anzahl der gleichzeitig verschreibenden Ärzte<sup>21</sup>. Auch in deutschen Allgemeinmedizinpraxen werden Arzneimittelwechselwirkungen als Hauptrisikofaktor für eine Patientengefährdung bei der Medikamentenverschreibung gewertet. In einer Studie von Bergk et al. gab es für fast 20% der am häufigsten beobachteten Wechselwirkungen jedoch unzureichende, evidenzbasierte Informationen<sup>22</sup>. Diese Einschätzung wird auch von Pharmazeuten geteilt. In einer Studie von Zehnder et al. hielten die meisten der befragten Pharmazeuten aus der Schweiz die aktuelle Informationslage bezüglich Wechselwirkungen unzureichend. Zwar hätten 83% der eingeschlossenen Apotheken Zugang zum Internet, dennoch würden webbasierte Informationsbeschaffung eine eher untergeordnete Rolle spielen<sup>23</sup>.

Auch ökonomische Gesichtspunkte spielen bei Betrachtung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Arzneimittelwechselwirkungen neben der unmittelbaren klinischen Relevanz für den Patienten eine große Rolle. Meier et al. konnten in ihrer 2015 durchgeführten Studie für einen Zeitraum von 2 Jahren ca. 16% aller Krankenhausaufenthalte auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen zurückführen. Von diesen 16% seien 97,5% vorhersehbar und 62% vermeidbar gewesen. Umgerechnet auf den nationalen Maßstab entstehen für die deutschen Krankenkassen so jährliche Kosten von über 2,2 Milliarden Euro von denen über 1,3 Milliarden Euro vermeidbar gewesen wären<sup>24</sup>. Ähnliche Zahlen zeigen sich für die ambulante Patientenbetreuung. In einer fachübergreifenden Gemeinschaftspraxis wurden für den Beobachtungszeitraum von einem Jahr über 1500 unerwünschte Arzneimittelwirkungen detektiert, von denen fast 30% als vermeidbar eingeschätzt wurden<sup>25</sup>. Auch Rottenberger et al. konnten signifikante Unterschiede für deutsche Krankenhäuser bezüglich

Behandlungskosten von Patienten mit und Patienten ohne unerwünschte Arzneimittelwirkungen feststellen. Zusätzlich konnte ein signifikant längerer Krankenhausaufenthalt für Patienten mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen nachgewiesen werden. Im Durchschnitt verlängerte sich der Krankenhausaufenthalt bei Auftreten einer unerwünschten Arzneimittelwirkung um 2,9 Tage. So ergaben sich insgesamt zusätzliche jährliche Behandlungskosten von über einer Milliarde Euro<sup>26</sup>.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelereignissen und Arzneimittelwechselwirkungen sowohl für die Wahrung der Patientensicherheit als auch bei Betrachtung wirtschaftlicher Aspekte essenziell ist und die weitere Arbeit an Vermeidungsstrategien doppelt sinnvoll sein kann.

#### **1.4 Psychiatrische Erkrankungen und Psychopharmaka**

In Deutschland leiden etwa 27,8% der erwachsenen Bevölkerung unter einer psychischen Erkrankung. Neben Herz-Kreislauf-Erkrankungen, bösartigen Neubildungen und muskuloskelettalen Erkrankungen gehören psychische Erkrankungen damit zu den vier wichtigsten Ursachen für den Verlust gesunder Lebensjahre. Affektive Störungen gehören mit rund 10% aller psychischen Erkrankungen neben den Angststörungen mit rund 15%, zu den am häufigsten vorkommenden psychischen Erkrankungen<sup>27</sup>. Auch in Zeiten des demographischen Wandels ist die Bedeutung psychischer Erkrankungen sehr relevant. Die Prävalenz psychischer Erkrankungen bei Menschen > 65 Jahre ist mit fast 20% hoch. Studien zu Folge sind die Zahlen für >95 Jahre alte Patienten ohne Demenz noch höher. Rund ein Drittel der Studienteilnehmer >95 Jahre in einer Studie von Skoog et al. aus dem Jahr 2011 erfüllte die Kriterien für eine psychiatrische Störung. Insbesondere Depressionen, Angstzustände und psychotische Störungen waren am häufigsten vertreten<sup>28</sup>. Gründe für die hohe Prävalenz psychiatrischer Erkrankungen im Alter könnten insbesondere die Zunahme psychosozialer Stressfaktoren, wie beispielsweise „Abnahme der kognitiven Leistungen, Rückgang sensorischer Fähigkeiten, Verlust sozialer Beziehungen, Statuswechsel, Verlustfolgen, sowie die Aufgabe der beruflichen Tätigkeit und zugehöriger Netzwerke“ sein<sup>29</sup>.

Psychische Erkrankungen sind gesellschaftlich unter anderem so relevant, weil Menschen in allen Lebensabschnitten betroffen sind. Weltweit leiden auch rund 9 Millionen Kinder an psychischen Erkrankungen. Neben Psychotherapie, Verhaltenstherapie und Familientherapie spielt auch die Pharmakotherapie eine wichtige Rolle<sup>30</sup>. Studien zeigen, dass auch bei Kindern mit depressiven Erkrankungen die unterstützende Pharmakotherapie mit antidepressiver Medikation einen positiven Effekt auf die Krankheitsentwicklung hat<sup>31</sup>.

In den letzten Jahren und besonders seit Beginn der weltweiten Verbreitung von Covid-19 kam es sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen erneut zu einer deutlichen Zunahme psychiatrischer Erkrankungen. Beschrieben sind sowohl erhöhtes Aufkommen psychiatrischer Symptome (insbesondere Depression und Angststörungen), während einer akuten Infektion mit dem Sars-CoV-2 Virus<sup>32</sup>, als auch überdurchschnittliches Vorkommen psychiatrischer Erkrankungen, die nach einer Infektion auftreten oder Patienten betreffen, die selbst nicht infiziert waren (insbesondere Depressionen, Angststörungen, Schlafstörungen, Gereiztheit, Gedächtnisstörungen und Fatigue)<sup>33</sup>.

Die höhere Prävalenz von Angststörungen und Depressionen im Kindesalter seit 2020 sei neben der Pandemie an sich, insbesondere auf soziale Isolation und Stress der Eltern zurückzuführen. Besonders gefährdet seien Mädchen, Oberstufenschüler und Kinder- oder Jugendliche aus sozial schwachen Verhältnissen<sup>34</sup>.

Eine weitere besonders gefährdete Patientengruppe sind Mitarbeiter im Gesundheitssystem. Aufgrund multipler Faktoren, wie beispielsweise Unterbesetzung oder schlechter Arbeitsbedingungen, sind insbesondere Menschen die aktiv mit Covid-19-Patienten zusammenarbeiten besonders gefährdet selbst eine psychische Erkrankung zu entwickeln<sup>35</sup>.

Die größte Risikogruppe für Entwicklung, oder Verschlechterung einer vorbestehenden psychiatrischen Erkrankung sind jedoch die Älteren. Um die Ansteckungsgefahr zu verringern, wurden weltweit umfassende Quarantänemaßnahmen angeordnet und Menschen zu Hause isoliert. Aufgrund dessen beschreiben Grolli et al. in ihrer Studie zunehmende Ängste und

Unsicherheiten, die die ältere Generation hart treffen<sup>36</sup>. In einer Metaanalyse von Sepúlveda-Loyola et al. konnten für über 60-jährige Patienten seit Beginn der Pandemie signifikant höhere Erkrankungsraten für psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen, Angst- und Schlafstörungen detektiert werden<sup>37</sup>. Neben der akuten Infektion spielt auch „Long-Covid“ seit Beginn der Pandemie eine relevante Rolle. Hauptsymptome sind hier neben somatischen Beeinträchtigungen, wie beispielsweise anhaltender Luftnot, das Fatigue-Syndrom („chronisches Erschöpfungssyndrom“), sowie kognitive Beeinträchtigungen. Ceban et al. konnten in ihrer Metaanalyse aufzeigen, dass ein, im Vergleich zur gesunden Bevölkerung, statistisch signifikant höherer Teil aller Post-Covid-Patienten unter diesen Symptomen leidet<sup>38</sup>. Daten zu Folge sind auch hier Patienten mit vorbekannten psychiatrischen Erkrankungen besonders prädestiniert und sollten daher mit besonderem Augenmerk betrachtet werden<sup>39</sup>. Die durch das SARS-CoV-2 Virus verursachte Covid-19-Pandemie hatte erhebliche, multimodale Auswirkungen auf das gesellschaftliche Leben. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nicht nur Gesundheitsaspekte, sondern ebenso Bereiche in Gesellschaft, Wirtschaft und das alltägliche Leben auf globaler Ebene betroffen waren und sind<sup>40</sup>.

Neben individuellem Leiden verursachen psychische Erkrankungen ebenso erhebliche Belastungen und Kosten für das deutsche Gesundheitssystem. In einer Studie von König et al. konnten insgesamt ca. 20.000 Euro Mehrkosten für die Patientengruppe mit psychischen Erkrankungen ausgemacht werden. Es lässt sich zwischen direkten und indirekten Mehrkosten unterscheiden. Mit direkten Mehrkosten sind beispielsweise Medikamenten- und Therapiekosten gemeint, während die indirekten Kosten beispielsweise auf Krankheitsausfällen beruhen<sup>41</sup>. Insbesondere die indirekten Mehrkosten machten mit rund 13.000 Euro einen Großteil der finanziellen Belastung aus und bestanden insbesondere aus Krankenhausaufenthalten, Krankheitsurlaub, Arbeitslosigkeit und Vorruhestand<sup>42</sup>. Betrachtet man das Spektrum der Angststörungen waren Kosten aufgrund reduzierter, oder gar fehlender Produktivität ebenfalls deutlich höher als finanzielle Auswirkungen der reinen medikamentösen Therapie<sup>43</sup>. Eine entsprechende Studie von Dams et al. mit alkoholkranken Patienten kam zu ähnlichen Ergebnissen und errechnete ca. 12.000 Euro Mehrkosten pro Halbjahr.

Gründe für indirekte Mehrkosten, die erneut über die Hälfte aller insgesamten Kosten ausmachten, waren hier insbesondere stationäre Behandlungen, Langzeitpflege, Fehlzeiten und Arbeitslosigkeit<sup>44</sup>.

Die Geschichte der modernen Psychopharmakotherapie begann in den 1950-er Jahren mit der Entwicklung von Chlorpromazin (ein Neuroleptikum der ersten Generation) und ist noch lange nicht auserzählt. Heutzutage nimmt ungefähr jeder sechste Patient ein psychiatrisches Medikament ein und Daten zu Folge übersteigen die Ausgaben für diese Medikamentengruppe die Kosten für jede andere Arzneimittelgruppe<sup>10</sup>. Das bewusste Einsetzen psychiatrischer Medikation gehört aus mehreren Gründen zur klinischen Routine. Nach Harrison et al. konnte der effektive Nutzen bei korrekter Anwendung für eine Vielzahl psychischer Erkrankungen bei überschaubarem Risiko sowohl in klinischen Studien, als auch diverser Metaanalysen bewiesen werden und fand daher Eingang in klinische Empfehlungen und Leitlinien<sup>45</sup>. Heutzutage existieren rund 120 verschiedene psychiatrische Wirkstoffe, die in verschiedene Gruppen zusammengefasst werden können. Neben Antipsychotika und Stimulanzien werden insbesondere Anxiolytika, Stimmungsstabilisatoren und Antidepressiva für die Behandlung depressiver Patienten eingesetzt. Neben der Psychotherapie ist besonders die antidepressive Pharmakotherapie einer der zwei wichtigsten Bausteine in der Behandlung depressiver Patienten. In der Regel sollten depressive Patienten eine Kombination aus beiden Behandlungsoptionen erfahren. Jedoch liegen Vorteile für die Psychopharmakotherapie in der unmittelbaren Verfügbarkeit und der rascher möglichen Nutzeneinordnung<sup>46</sup>.

Antidepressiva werden in der Regel für mindestens 6 Monate verschrieben. Trotz ihrer unterschiedlichen Wirkmechanismen ist ihr Effekt oft ähnlich, weshalb die Auswahl im klinischen Alltag häufig aufgrund potenzieller Nebenwirkungen erfolgt<sup>47</sup>. Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils wurden die trizyklischen Antidepressiva in den letzten Jahren fast vollständig durch die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer („SSRIs“) ersetzt. Durch weniger anticholinerge Nebenwirkungen und dem vergleichsweise deutlich geringerem Risiko für Intoxikationen (mit teils tödlichem Ausgang) bieten Antidepressiva der neuen Generation viele Vorteile<sup>48</sup>. Dennoch verfügen auch die neueren

Substanzen über großes Nebenwirkungspotenzial. Beispielsweise gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Gewichtszunahme, Schlafstörungen, oder sexuelle Dysfunktion sind einige der möglichen, teilweise therapielimitierenden, Nebenwirkungen<sup>49</sup>. Antidepressiva können sowohl aufgrund struktureller als auch aufgrund funktioneller Eigenschaften klassifiziert werden und die unterschiedlichen Zuordnungen werden teilweise vermischt<sup>50</sup>. Die verschiedenen Gruppen sind: Trizyklische Antidepressiva, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva, Serotonin-Antagonisten und -Wiederaufnahmehemmer, Monoaminoxidase-Hemmer und atypische Antidepressiva<sup>51</sup>. Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer sind aktuell die am häufigsten verordneten Medikamente in der antidepressiven Pharmakotherapie und haben die trizyklischen Antidepressiva weitestgehend abgelöst. Durch ihren Metabolismus sind jedoch die Nebenwirkungsrate und insbesondere die Wechselwirkungsrate hoch. Alle Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer werden über das Cytochrom-P-450-System in der Leber verstoffwechselt und können daher, über die passagere Blockade der beteiligten Enzyme, den Medikamentenspiegel anderer Medikamente, die ebenfalls über das Cytochrom-P-450 System verstoffwechselt werden, massiv erhöhen. Ein einfaches und bekanntes Beispiel ist die Erhöhung des Blutungsrisikos bei gleichzeitiger Einnahme von Fluoxetin und Warfarin. Da beide Medikamente über das Cytochrom-P-450-System verstoffwechselt werden, kann die Metabolisierung von Warfarin durch die Einnahme von Fluoxetin verlangsamt sein, was wiederum in einem erhöhten Blutungsrisiko resultiert<sup>52</sup>.

Auch die gleichzeitige Einnahme von häufig verschriebenen Thrombozytenaggregationshemmern und SSRIs oder SSNRIs kann das Blutungsrisiko erhöhen, was im klinischen Alltag vielleicht nicht immer berücksichtigt wird. Sinnvolle Alternativen wären in diesem Falle beispielsweise Bupropion, oder Tianeptin, die die Thrombozytenaggregation nicht beeinflussen<sup>53</sup>. Bupropion gehört zur Gruppe der selektiven Noradrenalin-/Dopaminaufnahmehemmern und hat damit keinen direkten Einfluss auf den Serotoninstoffwechsel<sup>54</sup>. Im Gegensatz dazu gilt Tianeptin als „Serotonin-

Enhancer“ und wird ebenfalls in der Behandlung leichter, mittelschwerer und schwerer depressiver Episoden eingesetzt. Bei Unwirksamkeit einer Monotherapie können Kombinationstherapien verschiedener Antidepressiva zum Einsatz kommen und gemeinsam können klinisch wertvolle Effekte erzielt werden<sup>55</sup>.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Psychopharmakotherapie ein wertvoller Baustein in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen ist und durch keine weitere Therapieoption ersetzt werden kann. Durch das hohe Neben- und Wechselwirkungspotenzial ist jedoch die individuelle Auswahl nach Bedürfnissen der Patienten wichtig und aufgrund dessen kommen sowohl Medikamentenumstellungen als auch Kombinationstherapien im klinischen Alltag regelmäßig vor. Durch die weltweite Verbreitung depressiver Erkrankungen und der damit vergesellschafteten weit verbreiteten Einnahme von Antidepressiva spielen diese auch im Rahmen der Polypharmazie eine wichtige Rolle.

## **1.5 Polypharmazie**

Polypharmazie ist im klinischen Alltag insbesondere, unter anderem aufgrund des demographischen Wandels, bei älteren und/oder psychiatrischen Patienten eine besondere Herausforderung. Insbesondere das exponentiell steigende Risiko für polypharmazeutisch behandelte Patienten eine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erleiden, zeigt die besondere Relevanz dieses Themas. Nach Studiendaten werden weltweit ca. 40% aller über 75-jährigen polypharmazeutisch behandelt. Neben höherem Alter scheinen insbesondere niedriger sozialer Status, kognitive Beeinträchtigungen und Pflegebedürftigkeit die Hauptrisikofaktoren zu sein<sup>56</sup>. Besonders gefährdet scheinen Pflegeheimbewohner zu sein. Nach WHO-Angaben werden weltweit zwischen 38% und 91% aller Pflegeheimbewohner polypharmazeutisch behandelt, was das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Arzneimittelwechselwirkungen signifikant erhöht<sup>57</sup>. Für diese Studie soll die WHO-Definition (> 3 gleichzeitig eingenommene Medikamente) für Polypharmazie verwendet werden. Dennoch muss beachtet

werden, dass keine einheitliche Definition für Polypharmazie existiert und Studien häufig verschiedene Definitionen verwenden.

In einer von Hahn et al. 2013 veröffentlichten Studie mit insgesamt 393 eingeschlossenen psychiatrischen Patienten lag am Tag nach stationärer Aufnahme bei fast der Hälfte aller Patienten (47,8%) eine, nach Definition der WHO, Polypharmazie vor. Im Mittel wurden 4 Medikamente eingenommen, 3% der Patienten nahmen sogar 10 oder mehr Medikamente gleichzeitig zu sich. Die Studie überprüfte die Medikation aller Patienten auf relevante Arzneimittelwechselwirkungen mit Hilfe von drei bekannten Interaktionsdatenbanken (MediQ, PSIAC und ABDA). Pro Patient konnten im Schnitt 2,8 Interaktionen detektiert werden, was auf eine kritische Indikationsstellung bei Prüfung des Medikamentenplans aufmerksam machen sollte<sup>58</sup>.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Multimedikation Risiken birgt und eine Patientengefährdung zur Folge haben kann. Beispielsweise konnten Leipzig et al. ein signifikant erhöhtes Sturzrisiko für alle Patienten, die insgesamt mehr als vier Medikamente täglich einnehmen, feststellen<sup>59</sup>.

Das Risiko einer relevanten Arzneimittelwechselwirkung steigt exponentiell mit der Anzahl der eingenommenen Medikamente<sup>60</sup>. In einer von Maher et al. 2014 veröffentlichten Studie wird beschrieben, dass rund 10% aller notfälligen Vorstellungen in klinischen Notaufnahmen aufgrund von Medikamentennebenwirkungen erfolgten. Das Risiko eine Medikamentennebenwirkung sei bei Patienten, die insgesamt fünf oder mehr Medikamente einnehmen, um die 88% erhöht.

Neben Arzneimittelnebenwirkungen ist auch das Risiko relevanter Wechselwirkungen bei Patienten mit Multimedikation deutlich größer. Beispielsweise sei das Risiko einer relevanten Wechselwirkung zwischen zwei Medikamenten, die durch das Cytochrom-P-450-System metabolisiert werden bei um die 80%, sofern die Anzahl der täglich eingenommenen Medikamente 5 überschreitet.

Insbesondere Psychopharmaka verfügen aufgrund ihrer biochemischen Merkmale über ein hohes Interaktionspotenzial. Aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften kann die Blut-Hirn-Schranke leicht überwunden werden. Außerdem werden die meisten Psychopharmaka über das bereits oben erwähnte Cytochrom-P-450 System verstoffwechselt. Sie können Induktoren, Inhibitoren oder Substrate der über 17 beteiligten CYP-Isoenzyme sein und daher den Metabolismus anderer Medikamente erheblich beeinflussen. Neuere Psychopharmaka wirken zwar selektiver, Medikamente der älteren Generation (bspw. trizyklische Antidepressiva) blockieren jedoch mehrere Rezeptoren unselektiv, was die hohe Wechselwirkungsrate zu großen Teilen erklärt<sup>61</sup>. Antidepressiva gehören zu den Medikamentengruppen, die am häufigsten in Kombination verschrieben werden und auch regelmäßig mit anderen Psychopharmaka wie Stimulanzien, oder Antipsychotika<sup>62</sup>. Außerdem kam es in den letzten Jahren zu einem signifikanten Anstieg der psychiatrisch polypharmazeutisch behandelten Patienten und gleichzeitig zu einer Abnahme aller Patienten, die mit nur einem Antidepressivum behandelt wurden<sup>63</sup>.

Neben wichtigen und potenziell vermeidbaren Gefährdungen für den Patienten bringt Polypharmazie auch erhöhte Kosten für das Gesundheitssystem mit sich.

Hohe Kosten können sowohl für den Patienten in Form von verschriebener Medikation, als auch für das Gesundheitssystem selbst entstehen<sup>64</sup>. Studien konnten nachweisen, dass Polypharmazie bei älteren Menschen zu gesundheitlichen Folgen, wie Stürzen führt und damit zu Krankenhauseinweisungen, sowie längeren Krankenhausaufenthalten<sup>65</sup>. In mehreren Studien konnte außerdem ein signifikanter Zusammenhang zwischen Polypharmazie und Mortalität nachgewiesen werden. Beispielsweise konnten Jyrkkä et al. in einer Langzeitstudie aus Finnland eine signifikant höhere Mortalitätsrate für exzessiv polypharmazeutisch behandelte Patienten über 75 Jahre (>10 gleichzeitig eingenommene Medikamente) nachweisen<sup>66</sup>. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Studie von Herr et al. aus dem Jahr 2015. Bei über 2000 eingeschlossenen Patienten war das Sterberisiko bei Patienten die an Gebrechlichkeit litten und gleichzeitig exzessiv polypharmazeutisch behandelt wurden rund sechsmal höher, als das Sterberisiko der gesunden Vergleichsgruppe<sup>67</sup>.

Zusammenfassend scheint es daher sinnvoll Polypharmazie möglichst zu vermeiden und die aktuell zu Verfügung stehenden digitalen Hilfsmittel sinnvoll zu nutzen.

## **1.6 Förderung von Patientensicherheit**

Eines der Hauptziele aller klinisch tätigen Personen sollte die Wahrung der Patientensicherheit sein. Patientensicherheit, definiert als Vermeidung von Schäden bei der Behandlung, wird als eines der Hauptziele des Bundesgesundheitsministeriums definiert und soll durch eine Vielfalt von Initiativen gestärkt werden. Teilweise sind Vorgaben in Gesetzen verankert, oder Richtlinien durch internes Qualitätsmanagement definiert. Seit 2009 existiert das deutschlandweit einzige Forschungsinstitut zum Thema Patientensicherheit in Bonn.

Zur Vermeidung von Fehlern im klinischen Alltag wurden Systeme entwickelt, wie beispielsweise Checklisten vor Operationen bei denen Patientendaten abgeglichen werden, oder auch festgelegte Arbeitsabläufe im Schockraum, oder bei Reanimationen. Wichtig sind außerdem das Einhalten von Hygienemaßnahmen, Schulungen des Personals, korrekte Kommunikation und Übergaben zwischen Mitarbeitern und die Einbeziehung des Patienten selbst. Hier kann ein wichtiger Faktor beispielsweise eine korrekte Instruierung des Patienten zu Art und Weise der Medikamenteneinnahme sein. Zusätzlich sollte aus Fehlern gelernt werden, welches im klinischen Alltag durch „Morbiditäts- und Mortalitäts- („M&M“) Konferenzen“ versucht wird. Durch die Digitalisierung und die Einführung der elektronischen Patientenakte können Informationen vereinfacht dokumentiert werden und alle Teile des Behandlungsteams können auf diese zugreifen. Auch die Vermeidung arzneimittelbezogener Probleme, unerwünschter Arzneimittelwirkungen und -interaktionen fällt unter das weite Feld der Patientensicherheit. Dennoch gibt es unzählige, aktuelle Fallberichte und Studien, die diese Komplikationen beschreiben und in mancher Hinsicht sogar tödliche Folgen für den Patienten haben. Aktuelle Daten aus 2023 beschreiben für 11 US-amerikanische Krankenhäuser eine 24%-Rate für mindestens ein unerwünschtes Ereignis pro Krankenhauseinweisung<sup>68</sup>. Studien zu Folge blieben in den letzten Jahren auch in Deutschland wesentliche Verbesserungen hinsichtlich Arzneimitteltherapiesicherheit aus<sup>26</sup>. Dennoch existieren viele Ideen

und Ansätze, die nachfolgend diskutiert werden sollen. Hierzu gehören beispielsweise die Förderung interdisziplinärer Zusammenarbeit, sowie die optimale Nutzung digitaler Hilfsmittel. Morello et al. diskutierten in ihrem Review aus dem Jahr 2013 verschiedene Versuche einen Beitrag zur Patientensicherheit zu leisten, wie beispielsweise Schulungsprogramme, organisatorische Maßnahmen und Programme zur Besserung der Teamarbeit. Es konnte eine Vielzahl an Strategien herausgearbeitet werden, häufig jedoch ohne Nachweis eines eindeutigen klinischen Effekts. Morello et al. empfahlen für zukünftige Forschungsprojekte einen besonderen Fokus auf den Beleg von Wirksamkeit und Effizienz zu richten<sup>69</sup>.

Um einen Beitrag zur Medikamenten- und damit auch Patientensicherheit zu leisten veröffentlichten Hahn et al. 2018 das „Eichberger-Modell“. Nach dem Eichberger-Modell arbeitet ein ausgebildeter Pharmazeut Vollzeit in einem psychiatrischen Krankenhaus. Sowohl Mitarbeiter als auch Patienten konnten Medikationsempfehlungen einholen und der Studie nach wurde das Angebot optimal angenommen. Über 80% der Ärzte kontaktierten den Pharmazeuten während der Studienzeit und die Akzeptanzrate lag bei 100%<sup>70</sup>. Die Studie zeigt, wie interdisziplinäre Zusammenarbeit einen Beitrag zur Patientensicherheit leisten kann. In einer ähnlichen, in einem Universitätsklinikum in den Niederlanden, durchgeführten Studie aus 2020 konnten Ärzte den Apotheker telefonisch kontaktieren und Anfragen zu bestehender Medikation, oder Medikamentenumstellungen stellen. Auch hier war die Akzeptanzrate der Ärzte mit 71,2% hoch<sup>71</sup>. Aktuelle Daten aus 2022 unterstreichen die Ergebnisse der eben aufgeführten Studie. Bouzeid et al. untersuchten in einer 6-jährigen Langzeitstudie die Akzeptanz fachpharmazeutischer Interventionen in Frankreich. Die Akzeptanzrate seitens der Ärzteschaft war auch hier mit 70% hoch. Hauptsächlich wurde zu Dosisanpassungen der bestehenden Medikation interveniert und die am häufigsten involvierte Medikamentengruppe waren Psychopharmaka. In die Studie eingeschlossen waren sowohl im Krankenhaus tätige Pharmazeuten als auch pharmazeutisches Fachpersonal das hauptsächlich in Apotheken tätig ist und telefonisch kontaktiert wurde. Auch Bouzeid et al. konnten eine höhere Akzeptanzrate für Empfehlungen von in Krankenhäusern tätigen Pharmazeuten feststellen<sup>72</sup>.

Zusammenfassend zeigen diese Studien, dass interdisziplinäre Zusammenarbeit, beispielsweise bestehend aus medizinischem Fachpersonal und ausgebildeten Pharmazeuten, einen wichtigen Beitrag zur Patientensicherheit leisten kann. Insgesamt konnte in mehreren Studien eine höhere Erfolgsrate bei interdisziplinärer Zusammenarbeit an der gleichen Arbeitsstätte nachgewiesen werden, was die zukünftige Förderung solcher Projekte unterstreichen sollte. Auch Digitalisierungsstrategien im Gesundheitswesen sollen neben der Optimierung zeitlicher Abläufe und Kosteneinsparungen unter anderem der Patientensicherheit dienen. Beispielsweise konnten Li et al. in einer aktuellen Metaanalyse aus 2022 durch vielfach kompatible digitale Patientenakten einen positiven Effekt auf Arzneimitteltherapiesicherheit als auch Patientensicherheit im Allgemeinen nachweisen<sup>73</sup>. Ein anderes Beispiel ist die signifikante Reduktion stürzender Patienten durch die Implementierung digitaler Videotechnologie. In einer Studie von Courran et al. aus dem Jahr 2018 konnte durch die Nutzung eines Monitors, der sowohl direkt mit dem Patienten kommunizieren konnte, als auch Warnungen an das betreuende Personal ausrief, die Sturzrate und die sekundär entstehenden Kosten signifikant gemindert werden<sup>74</sup>. Trotz der Fülle an technischen Möglichkeiten im Gesundheitswesen und der vorstellbaren positiven Effekte auf Patientensicherheit, fehlen auch hier häufig evidenzbasierte Studien und einheitliche Empfehlungen<sup>75</sup>. Herauszuheben ist, dass bisher keine signifikante Minderung unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Nutzung digitaler Hilfsmittel belegt werden konnte<sup>76</sup>. Außerdem existieren Fallberichte von Patienten, die durch die Nutzung digitaler Hilfsmittel zu Schaden gekommen sind. Beispielsweise dokumentierten Magrabi et al. einen Todesfall durch die verzögerte, digitale Übertragung von Patientenaufnahmen und die hierdurch verzögerte Diagnosestellung, sowie ein negatives klinisches Outcome eines Patienten aufgrund einer krankenhausesweiten Störung der verwendeten Software und der daraus resultierenden Verzögerung einer dringlichen Operation<sup>77</sup>. Die Beispiele unterstreichen die Notwendigkeit einer sicheren und zukunftsorientierten Digitalisierungsstrategie, um einen nachhaltigen Beitrag zur Patientensicherheit zu leisten.

## 1.7 Digitalisierung

In den letzten Jahren entwickelte sich die Digitalisierung auch im Gesundheitswesen stetig weiter. Durch die nationale E-Health-Strategie der Bundesregierung soll die Gesundheitsversorgung durch digitale Hilfsmittel, wie beispielsweise der Hinzunahme digitaler Gesundheitsanwendungen (diGA) in die Regelversorgung der gesetzlichen Krankenkassen, oder die für Krankenkassen vorgeschriebene Nutzung elektronischer Patientenakten, vereinfacht und vor allem verbessert werden<sup>78</sup>.

Hier zeigt sich insbesondere seit 2018 durch gesetzliche Vorgaben ein zunehmendes politisches Bestreben, Digitalisierung und Technologie besser in den klinischen Alltag zu integrieren. Auch die Corona-Pandemie trug laut Stachwitz und Debatin dazu bei digitale Angebote als notwendiger anzusehen<sup>79</sup>. Durch webbasierte Kalender und Terminvergaben können Patienten Arzttermine online buchen, was die Praxismitarbeiter entlastet und zu verkürzten Wartezeiten führt. Durch Online-Versand-Apotheken können Patienten Medikation online bestellen und auch rezeptpflichtige Medikamente durch Einreichen ihres Rezepts einfach erwerben. Seit Einführung des „e-Rezeptes“ soll auch das Einlösen rezeptpflichtiger Medikamente vereinfacht werden, wenngleich dieses Angebot noch nicht flächendeckend genutzt wird. Durch sogenannte „QR-Codes“ können manche Medikamentenpläne im Krankenhaus eingescannt werden, was sowohl zeitsparend für den behandelnden Mediziner ist als auch der Vermeidung von Übertragungsfehlern zugutekommt.

Manche Fachärzte, oder auch Pharmazeuten bieten außerdem schon digitale Konsultationen an und man kann sich vorstellen, dass dieser Trend in den nächsten Jahren- und Jahrzehnten weiter verstärkt wird. Große Technologiekonzerne bieten außerdem zahlreiche und stetig weiterentwickelte kostenpflichtige und auch kostenfreie gesundheitsbezogene Applikationen an. Beispielsweise können sensible Daten wie Angaben zu Vorerkrankungen und Vormedikation auf dem Handy gespeichert werden, was die Versorgung im Notfall erleichtern kann. Andere Applikationen sollen der körperlichen Fitness dienen und durch Erfassung sportlicher Aktivitäten, wie beispielsweise der täglichen Schrittzahl, Eigenmotivation fördern.

Durch innovative Technologien sollen Arbeitsprozesse erleichtert und Patientensicherheit gefördert werden. Insgesamt sollen digitale Hilfsmittel mehr Zeit für Patientenversorgung schaffen. Hier scheint jedoch insbesondere die Motivation der Nutzenden relevant, weshalb umfangreiche Einführungen und Trainings wichtig sind<sup>80</sup>.

Trotz umfangreicher Bemühungen hinkt Deutschland im internationalen Vergleich hinterher. Woran liegt das? Insbesondere fehlender Nutznachweis und Interoperabilität, sowie unzureichender Wille seitens der Ärzteschaft werden nach Expertenmeinung diskutiert. Lösungen werden insbesondere in weiteren staatlichen Vorgaben, sowie positiver Kommunikation gesucht<sup>81</sup>. Unzureichender Wille seitens der Ärzteschaft könnte auch auf fehlendes Wissen im Zusammenhang mit digitalen Hilfsmitteln zurückzuführen sein. „Als Digital Natives“ wird eine Generation von Menschen bezeichnet, die in einer digitalen Welt aufgewachsen sind und die im Umgang mit digitalen Hilfsmitteln verhältnismäßig sicher zu sein scheinen<sup>82</sup>. Viele der Ärzte und Apotheker in höheren Positionen gehören der Gruppe der „Digital Natives“ jedoch nicht an, sodass auch dieser Generation der sinnvolle Umgang mit Technologie und digitalen Hilfsmitteln vertraut gemacht werden muss.

Dennoch gehören digitale Patientenakten in verschiedener Ausprägung mittlerweile zum klinischen Alltag. Zur Digitalisierungsstrategie der Bundesregierung gehören außerdem verschlüsselte Systeme zum Austausch von Patientendaten, telemedizinische Angebote, digitale Berichterstattungssysteme zur anonymen Meldung kritischer Ereignisse, Einsatz von QM-Software und Schnittstellen zwischen Praxissoftware und beispielsweise medizinischen Laboren<sup>83</sup>. Zusätzlich soll mit der Einführung elektronischer Rezepte auch die Verschreibung und Beschaffung von Arzneimitteln vereinfacht werden. Nachdem die Einführung des „e-Rezeptes“ sich zunächst mehrfach verzögert hatte, bieten alle deutschen Apotheken seit dem 01.09.2022 die Einlösung digitaler Rezepte an und seit dem 01.07.2023 soll die Einlösung nur mit Hilfe der eigenen digitalen Gesundheitskarte möglich sein. Im Zuge dessen wirbt das Bundesgesundheitsministerium auch mit der Erstellung digitaler Medikamentenpläne und integrierter Wechselwirkungschecks<sup>84</sup>.

Zur Digitalisierung gehören auch Interaktions- oder Arzneimitteldatenbanken, in denen umfangreiche Informationen zu Arzneistoffen und -mitteln verfügbar sind. Durch Eingabe einfacher Schlagwörter oder Suchbegriffe können Informationen über die jeweilige Medikation rund um die Uhr abgerufen werden. Zu den praktikablen Tools dieser Datenbanken gehört teilweise ein sogenannter Interaktions- oder „Wechselwirkungschecker“, der potenzielle Wechselwirkungen zwischen zwei Arzneimitteln erkennt und Warnungen ausgeben kann. Arzneimitteldatenbanken gehören im klinischen Alltag mittlerweile zu den täglich verwendeten Hilfsmitteln. Potenzielle Arzneimittelinteraktionen können vor Verschreibung detektiert und Patienten vor zuweilen vermeidbaren Krankenhausaufenthalten, oder gefährlichen Interaktionen geschützt werden.

Im digitalen Zeitalter gehört die Nutzung digitaler Hilfsmittel zum klinischen Alltag. Während Mediziner und Pharmazeuten ihr Wissen vor einigen Jahren hauptsächlich aus Lehrbüchern erworben haben, bieten digitale Hilfsmittel mittlerweile fast jedem Kliniker praktische und vorwiegend schnelle Entscheidungshilfen. Insbesondere bei der Medikamentenverordnung können solche Hilfen nützlich sein, da es bei der Breite an verschiedenen Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen kaum möglich ist, stets alle relevanten und potenziellen Wechselwirkungen zu bedenken. Für Medikamentenneuverordnungen oder auch Überprüfung bestehender Wirkstoffkombinationen haben sich Arzneimitteldatenbanken etabliert, die teilweise kostenlos und frei zugänglich zu Verfügung stehen, oder kostenpflichtig erworben werden können - Was eine gute Datenbank ausmacht, soll später noch genauer beleuchtet werden.

In Zeiten des „informierten Patienten“ weiß man, dass auch Patienten digitale Medien nutzen, um sich über Gesundheitsthemen und Arzneimittel zu belesen. Laut statistischem Bundesamt suchten im Jahr 2015 rund 70% aller Nutzer im Internet, um sich über Themen wie Gesundheit, Krankheit und Verletzung zu informieren<sup>85</sup>. Diverse Datenbanken sind nicht kostenpflichtig und daher für jeden Einzelnen einfach verfügbar. Hierzu gehören neben vielen anderen beispielsweise der Wechselwirkungs-Check der Apotheken-Umschau, oder der Wechselwirkungs-Check von

DocMorris.

Diese frei zugänglichen Datenbanken werden hauptsächlich von Laien verwendet, weshalb ein Qualitätsvergleich untereinander und ein Vergleich mit kostenpflichtigen Datenbanken besonders interessant sein kann.

## **1.8 Arzneimitteldatenbanken**

Arzneimitteldatenbanken sind spezialisierte Informationssysteme, die im Gesundheitssystem zum Nachschlagen relevanter Informationen zu jeglicher Art von Arzneimitteln genutzt werden können. In der Regel enthalten Arzneimitteldatenbanken Informationen zu Wirkstoffen, Dosierungen, Nebenwirkungen, Anwendungsgebieten, sowie Kontraindikationen, Neben- und Wechselwirkungen. Vorteile von webbasierten Informationssystemen liegen im Vergleich zu herkömmlichen Quellen, wie beispielsweise medizinischer Fachliteratur in Printform, unter anderem in der schnellen Verfügbarkeit und der Möglichkeit tagesaktueller Aktualisierungen<sup>86</sup>.

Arzneimitteldatenbanken können von nationalen Gesundheitssystemen gepflegt werden, oder durch private Anbieter meist kostenpflichtig zur Verfügung gestellt werden. Unterschiede existieren unter anderem in der adressierten Zielgruppe. Manche Datenbanken sind hauptsächlich für medizinisches Fachpersonal konzipiert, während andere mit oberflächlicheren Informationen und einfacherer Sprache eher für Patienten und medizinische Laien ausgerichtet sind. Auch im internationalen Vergleich gibt es große Unterschiede zwischen den verwendeten Datenbanken. Betrachtet man die international teilweise sehr unterschiedlich favorisierten Arzneimittel ist verständlich, dass sich die Datenbanken in Anzahl und Art der eingepflegten Medikamente unterscheiden. Beispielsweise wird das hauptsächlich analgetisch eingesetzte Arzneimittel Metamizol im US-amerikanischen Raum aufgrund der seltenen, aber potenziell lebensgefährlichen unerwünschten Arzneimittelwirkung Agranulozytose nicht eingesetzt und muss daher in der Regel auch nicht auf potenzielle Wechselwirkungen überprüft werden. In Krankenhäusern, Apotheken oder Praxen gibt es keine vorgeschriebene und einheitlich genutzte Datenbank. Heilberuflern steht es dementsprechend frei, ob und welches System er nutzen möchte, bzw. ob überhaupt ein System genutzt

wird. Eine Ausnahme bietet die „ABDA-Datenbank“, eine Datenbank die von der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. betrieben wird und in allen deutschen Apotheken zur Verfügung steht. Durch umfassende Angaben zu den in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln dient die Datenbank insbesondere zur Prüfung von Medikamentenverordnungen und Kundenberatung.

Studien zeigen, dass die Nutzung eines elektronischen Hilfsmittels bei der Erkennung potenzieller Arzneimittelwechselwirkungen hilfreich sein kann. Dennoch wird die Hinzunahme digitaler Hilfsmittel im klinischen Alltag, wie beispielsweise Arzneimittelinteraktionsdatenbanken, im Medizinstudium und medizinischen Ausbildungen aktuell wenig gelehrt und bezieht sich meist eher auf wissenschaftliche Literaturrecherche und weniger auf die korrekte Verwendung digitaler Hilfsmittel im klinischen Alltag.

Es kann angenommen werden, dass eher jüngere Ärzte mit der Verwendung vertraut sind. Eine deutsche Studie von Bergk et al. aus dem Jahr 2004 bestätigt, dass die Digitalisierung und Versorgung mit digitalen Informationssystemen in deutschen Praxen noch ausbaufähig ist. Nur 28,6% der über 1000 befragten allgemeinmedizinischen Praxen hatten Zugang zu Arzneimittelinformationssystemen zur Überprüfung potenzieller Arzneimittelwechselwirkungen und über 40% der Befragten gaben an gedruckte Quellen zu bevorzugen<sup>22</sup>. Gründe können hierfür, neben Unvertrautheit mit digitalen Medien, auch von finanzieller Natur sein, da die für medizinisches Fachpersonal ausgerichteten Arzneimitteldatenbanken in der Regel kostenpflichtig sind.

Die Auswahl der jeweiligen Datenbank erfolgt selbstständig und im Rahmen subjektiver Vorlieben. Häufig werden gerne kostenlose und frei zugängliche Datenbanken verwendet, bzw. Datenbanken, die Schnittstellen mit der Apotheken- oder Praxen-Software haben, da dadurch die erneute Eingabe der Medikation entfällt.

Außerdem muss der Nutzer einer Interaktionsdatenbank die herausgegebene Information selbst auf Relevanz im klinischen Alltag überprüfen, da bisher weder national noch international festgelegte Standards zur Risikoeinschätzung der Arzneimittelwechselwirkung existieren<sup>14,87</sup>. Die Menge der auf dem Markt

verfügbaren Arzneimittel und die Kombinationsmöglichkeiten vieler verschiedener Arzneimittel macht die Kenntnis aller potenziell möglichen, die Patientensicherheit gefährdenden, Wechselwirkungen fast unmöglich. Strategien zu entwickeln, die Medizinern bei der korrekten Auswahl der Medikation helfen scheint daher sinnvoll, wenn nicht unabdingbar.

Glassmann et al. konnten in ihrer 2002 durchgeführten Studie mit 263 aktiv klinisch tätigen Medizinern herausfinden, dass lediglich 44% der potenziell relevanten Arzneimittelwechselwirkungen ohne technische Hilfsmittel korrekt erkannt wurden<sup>88</sup>. Khesthi et al. konnten außerdem herausfinden, dass auch bei Prüfung von Interaktionspaaren durch pharmazeutische Experten lediglich 66% aller potenzieller Wechselwirkungen zwischen zwei Arzneimitteln ohne den Einsatz technischer Hilfsmittel korrekt erkannt wurden und die Quote bei steigender Anzahl der involvierten Arzneimittel stetig schlechter wurde<sup>89</sup>. Insbesondere liegt die Vermutung nahe, dass den Klinikern insbesondere Arzneimittel aus fachfremden klinischen Spezialitäten Schwierigkeiten bereiten könnten und Unterstützung durch ein digitales Informationssystem aufgrund oben genannter Ergebnisse wünschenswert ist.

Dennoch finden sich ebenfalls Defizite für die Detektion potenzieller Wechselwirkungen durch digitale Arzneimitteldatenbanken. Hazlet et al. konnten in einer 2001 durchgeführten Studie aufdecken, dass lediglich 33% aller potenziellen Wechselwirkungen zwischen zwei Medikamenten durch digitale Systeme korrekt erkannt wurden<sup>90</sup>. Ähnliche Ergebnisse erzielten Sareno et al. mit ihrer Studie aus dem Jahr 2011. Das Studiendesign umfasste 64 Apotheken in den USA und die Überprüfung potenzieller Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln eines fiktiven Patienten mittels der integrierten fachpharmazeutischen Software. Insgesamt wurden nur 28% der potenziellen Wechselwirkungen korrekt erkannt<sup>91</sup>. Eine weitere in den USA durchgeführte Studie von Abarca et al. aus dem Jahr 2004 konnte im Vergleich zu 2001 zwar eine Leistungssteigerung der untersuchten Datenbanken feststellen, fand jedoch signifikante Defizite bei der Detektion potenzieller Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Datenbanken in Apotheken und Krankenhäusern. Während die Datenbanken in Apotheken eine mediane Sensitivität von 0.88 aufweisen konnten, blieben die Datenbanken in Krankenhäusern mit 0.38 deutlich

darunter<sup>92</sup>.

Die Studien zeigen die Inkonsistenz zwischen den untersuchten Datenbanken, die sich auch in jüngerer Vergangenheit nicht wesentlich verändert zu haben scheint. Auch Studien der letzten Jahre konnten mehrfach aufzeigen, dass zwischen den verschiedenen Datenbanken signifikante Unterschiede, bezüglich Detektion einer Wechselwirkung zwischen zwei Arzneimitteln, bestehen. Aywaz et al. konnten in einer 2015 durchgeführten Studie mit insgesamt 14 eingeschlossenen vorwiegend im englischsprachigen Raum genutzten Datenbanken, lediglich eine Übereinstimmungsrate von unter 50% finden<sup>93</sup>. Auch ein 2014 veröffentlichtes systematisches Review mit insgesamt 39 eingeschlossenen Artikeln und Studien von Roblek et al. konnte deutliche und signifikante Unterschiede zwischen den eingeschlossenen Datenbanken aufzeigen.

So lag die Übereinstimmungsrate teilweise bei lediglich 11%<sup>94</sup>. Auch aktuelle Daten stimmen im Grunde mit den zuvor zitierten Studien überein. Hecker et al. untersuchten 2022 die Medikation von 627 Patienten auf potenzielle Wechselwirkungen in drei verschiedenen Datenbanken. In allen drei Datenbanken (Stockley's, drugs.com und mediQ) fand sich eine Vielzahl verschiedener Wechselwirkungen und die Übereinstimmungsrate für alle drei Systeme lag bei lediglich 18,9%. Von diesen Wechselwirkungen wurden nur 3,3% von allen drei Systemen mit dem gleichen Schweregrad belegt<sup>95</sup>. Daten aus 2017 konnten bei 5 eingeschlossenen Datenbanken eine ebenfalls niedrige Übereinstimmungsrate von nur 5% finden<sup>96</sup>.

Für den deutschsprachigen Raum existieren bisher wenige Studien, die die Qualität und den Nutzen digitaler Arzneimitteldatenbanken überprüfen. In einer von Hahn et al. 2017 durchgeführten Studie wurden insgesamt fünf deutschsprachige Arzneimitteldatenbanken eingeschlossen und insgesamt 36 Medikamentenpaare auf mittel-bis schwerwiegende Wechselwirkungen überprüft. Alle fünf Datenbanken erwiesen sich als unvollständig, wobei MediQ mit einer Trefferquote von 24 bei insgesamt 36 möglichen Interaktionen am besten abschloss<sup>70</sup>.

Ebenfalls eindrücklich sind die Zahlen aus der 2011 veröffentlichten Dissertation von Fr. Prof. Hahn. Die Medikation von insgesamt 593 Patienten, die sich

entweder 2008 oder 2009 in psychiatrischer Behandlung im Klinikum Wiesbaden oder im Klinikum Haar befanden, wurde mit Hilfe von drei Datenbanken (PSIAC, MediQ und ABDA) auf Interaktionen überprüft. Lediglich 9% aller gefundenen Interaktionen erschienen in mehr als einer Datenbank. Lediglich jede 100. Interaktion fand sich in allen drei Datenbanken<sup>97</sup>.

Da auch die Datenbanken regelmäßig überarbeitet werden und den aktuellen Stand der Forschung beinhalten sollten, halten wir einen Vergleich mit den o.g. Ergebnissen für besonders interessant. Die meisten der oben genannten Studien vergleichen die Ergebnisse verschiedener Datenbanken miteinander, Daten zur Qualitätseinschätzung der jeweiligen Systeme gibt es jedoch kaum. Die fehlende Definition für klinisch relevante Wechselwirkungen kann hier ein Grund sein, ebenso wie individuelle Unterschiede in der Datenpräsentation der einzelnen Programme, die nach objektiven Kriterien schwer fassbar sind. Ein Bewertungssystem zur Qualitätseinschätzung kann hier hilfreich sein und soll nachfolgend detaillierter diskutiert werden.

Zusammenfassend scheint bei der Nutzung digitaler Hilfsmittel insbesondere die Verlässlichkeit auf die Richtigkeit der angezeigten Ergebnisse essenziell zu sein. Nutzer können Arzneimitteldaten nur gewissenhaft in den klinischen Alltag integrieren, wenn sie sich auf die Ergebnisse zweifelhaft verlassen können. Hier kann die Berufung auf evidenzbasierte Medizin hilfreich sein.

Doch was ist Evidenz?

## **1.9 Evidenzbasierte Medizin**

Laut Bundesgesundheitsministerium erhöht evidenzbasierte Medizin den Qualitätsanspruch, da „die Wirksamkeit von Arzneimitteln, oder Therapieoptionen durch wissenschaftliche Untersuchungen belegt sein muss“. Ein Arzt handelt demnach nicht nur aufgrund bestem Wissen und Gewissen sowie eigener Erfahrungen, sondern nach aktuellem Stand der Wissenschaft<sup>98</sup>. Evidenzbasierte Medizin ist der „Versuch medizinische Praxis wissenschaftlicher zu machen“ und hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen, wenngleich die flächendeckende Anwendung noch nicht überall gewährleistet ist<sup>99</sup>.

Grizzle et al. beschreiben in einer 2020 veröffentlichten Studie zwei Arten evidenzbasierter Medizin. Zunächst definieren die Autoren Evidenz als pharmakologische Beobachtungen aus klinischen Studien, Fallberichten und nicht-randomisierten klinischen Studien. Folgend könnten die theoretischen Grundlagen potenzieller Wechselwirkungen hierauf aufbauen, um praktische Folgen der genannten Wechselwirkungen im klinischen Alltag zu beweisen, sei diese Art Quellen jedoch nicht ausreichend geeignet<sup>100</sup>. Zwecks Einordnung und Bewertung evidenzbasierter Medizin, die im klinischen und praktischen Alltag helfen soll, entwickelten die Autoren ein Bewertungssystem, welches die Einordnung einer bestimmten Wechselwirkung auch in Bezug auf ihre klinische Relevanz hin vereinfachen soll: Das Bewertungssystem („DRIVE“: DRug Interaction eVidence Evaluation) unterscheidet zwischen suffizienter Evidenz, die eine potenzielle Wechselwirkung ausreichend belegen soll und auch im klinischen Alltag Relevanz hat und insuffizienter Evidenz, die nicht ausreicht, um eine potenzielle Wechselwirkung diskutieren zu können. Zu suffizienter Evidenz gehören: Prospektive, kontrollierte Studien und Beobachtungsstudien, Extrapolation oben genannter Studien, und Schlussfolgerungen aus in vitro Studien, die sich lediglich auf das jeweilige Substrat beziehen und nicht auf die Verstoffwechslung, sowie humangenetische Studien mit Verwendung polymorpher Genmaterials. Außerdem haben Grizzle et al. Kriterien definiert, die ihrer Meinung nach nicht für eine gute und verwertbare Evidenz ausreichen und somit als „insuffizient“ gelten.

Hierzu gehören in vitro Studien, die sich auf Verstoffwechslungsmechanismen beziehen, unzureichend belegte Fallberichte, schlecht durchgeführte, oder hypothesengenerierende Studien, Daten aus Tierstudien, sowie Angaben aus Produktbeschreibungen oder Herstellerdaten, die nicht offiziell in der Produktbeschreibung aufgeführt wurden und daher wissenschaftlich nicht hinreichend überprüft werden können. In der Studie nutzt ein aus Forschern bestehendes Expertengremium, das sich umfassend mit evidenzbasierter Medizin befasste, „DRIVE“ zur Bewertung der Evidenz, auf welcher Wechselwirkungsangaben fünf verschiedener Arzneimittelinteraktionspaare beruhen.

Nach Meinung der Autoren besitzt „DRIVE“ zwar eine Scheinvalidität und die theoretische Nutzbarkeit des Systems ist prinzipiell eindeutig, jedoch konnte das System im Expertengremium keine ausreichende Übereinstimmung erzielen, was im Endeffekt auf die möglicherweise unzureichende Objektivität hinweist. Dennoch ist die Studie ein Versuch Kriterien für eine ausreichende Evidenz zu definieren.

Evidenzbasierte Medizin ist nicht frei von Kritik. Freddi et al. erwähnen beispielsweise die Schwierigkeit Erkenntnisse globaler Studien auf das jeweilige Individuum zu übertragen<sup>101</sup>. Außerdem müssen Kliniker sich mit den jeweiligen Studien gezielt auseinandersetzen, um Recherche, Studiendesign und Ergebnisse sicher bewerten zu können und in den klinischen Arbeitsalltag zu integrieren<sup>102</sup>.

Idealerweise sollten Kliniker eigenes Wissen und Erfahrungen mit dem Wissen evidenzbasierter Medizin vereinen, um den Patienten bestmöglich behandeln zu können.

Zusammenfassend scheint die Informationsbeschaffung auf Grundlage evidenzbasierter Medizin dennoch das Vertrauen in digitale Hilfsmittel zu erhöhen und eines der wichtigsten Kriterien für eine „gute Datenbank“ zu sein.

## **1.10 Was macht eine gute Datenbank aus?**

Arzneimitteldatenbanken sollen durch die Generierung von Informationen und Warnungen den klinischen Arbeitsablauf vereinfachen und die Patientensicherheit erhöhen.

Schjøtt et al. beschreiben in einer 2019 veröffentlichten Studie die großen Unterschiede zwischen Datenbanken verschiedener Anbieter der Gesundheitstechnologie. Nach Einschätzung dieser Studie existieren zwischen den verschiedenen Arzneimittelinteraktionsdatenbanken, bezüglich Trefferquote aller potenziellen Wechselwirkungen und Bewertung dieser, gravierende Unterschiede. Hauptsächlich beruhen diese auf fehlender Standardisierung bei Präsentation und Bewertung klinischer Wechselwirkungen. Aufgrund dessen gebe es häufig Warnungen, die wenig klinische Relevanz aufweisen. Dieses führe unter Klinikern zu Frustration und Ablehnung<sup>103</sup>. Nach Analyse vier verschiedener, klinisch häufig verwendeter Datenbanken im

norwegischen Gesundheitssystem empfehlen die Autoren, zwecks Bewertung einer einzelnen Datenbank, insbesondere Evidenz und Handhabbarkeit. Evidenz soll insbesondere aufgrund von weltweiter Verfügbarkeit als besonders relevant gelten.

Gleichzeitig beziehen sich die Quellen aller Datenbanken aus der Studie auf evidenzbasierte Medizin. Evidenzbasierte Studien seien demnach die wissenschaftlich wichtigste und sicherste Grundlage, um eine bestimmte Wechselwirkung einordnen zu können.

Basierend auf theoretischen Grundlagen empfehlen Schjøtt et al. Ergebnisse nach oben genannten Kriterien zu präsentieren und auf eigens erstellte Ranking-Systeme oder Klassifikationen zu verzichten. Kliniker sollten je nach Individualität eines jeden Patienten die Ergebnisse bezüglich Relevanz selbst einordnen und sich von Vorgaben der Datenbanken lösen können. Eine gute Datenbank sollte, nach Meinung der Autoren, außerdem Nutzeranweisungen zur Handhabbarkeit einer Wechselwirkung generieren. Zusammenfassend kann sich der Nutzer so erstens sicher sein, dass die ausgegebenen Informationen stimmen, da sie auf evidenzbasierter Medizin beruhen und erhält zweitens gleichzeitig Hilfe bei der Übertragung einer theoretischen Information in den klinischen Kontext. Ein 2021 veröffentlichter Artikel von Souza-Pereira et al. beschäftigt sich mit dem Prototyp eines „idealen“ digitalen Unterstützungssystems. Zusammenfassend sei dieses nach Meinung der Autoren durch Herausgeben verlässlicher Ergebnisse, Befriedigung der Nutzerbedürfnisse und Nützlichkeit im klinischen Alltag gekennzeichnet<sup>104</sup>.

Insbesondere Benutzerfreundlichkeit eines Programms scheint einer der entscheidenden Erfolgsfaktoren und der Schlüssel zur regelmäßigen Anwendung zu sein. Das Programm sollte den klinischen Arbeitsalltag unterstützen und möglicherweise sogar beschleunigen. Ford et al. beschäftigten sich 2021 mit der Einbeziehung elektronischer Entscheidungsunterstützungssysteme im klinischen Alltag.

Um die Bedürfnisse und Ansprüche insbesondere ärztlichen Personals an digitale Hilfsmittel besser einordnen zu können, führten die Autoren strukturierte Interviews mit insgesamt elf praktizierenden Allgemeinmedizinerinnen im Ballungsraum London.

Auf Empfehlung klinisch praktizierender Ärzte möchte die Studie den Herstellern

klinisch digitaler Entscheidungsunterstützungssysteme wertvolle Tipps für Entwicklung- und Weiterentwicklung ihrer Programme anbieten. Hierbei sollen insbesondere die Bedürfnisse klinisch tätiger Ärzte, in diesem Fall Allgemeinmediziner, berücksichtigt werden. Nach Meinung der Autoren werden manche digitalen Hilfsmittel im klinischen Alltag nicht erschöpfend verwendet, da sie als zu zeitaufwendig gelten und zu wenig klinischen Nutzen generieren.

Prinzipiell sollen integrierte Warnsysteme der Patientensicherheit dienen. Dieses Ziel kann jedoch leicht verfehlt werden, wenn ausgegebene Warnungen irrelevant oder unhilfreich sind, und die Individualität eines jeden Patienten und den gegebenen Patientenkontext nicht berücksichtigen. In diesem Fall können Warnungen rasch übergangen und sogar als „nervig“ eingeschätzt werden<sup>105</sup>. Im klinischen Alltag kann die Filterung der ausgegebenen Informationen auf klinische Relevanz problematisch sein. Insbesondere eine große Anzahl an Warnmeldungen erhöht das Risiko Warnungen zu ignorieren, oder zu übersehen. In einer Studie aus dem Jahr 2007 von Indermitte et al. mit 15 eingeschlossenen Apotheken in der deutschsprachigen Schweiz konnten die Autoren herausfinden, dass über 50% der ausgegebenen Warnmeldungen ignoriert wurden<sup>106</sup>. Wichtig scheint demnach die Vereinbarung digital ausgegebener Informationen mit klinischem Wissen zu sein. Generiert ein Programm übermäßig viele Warnungen ohne ausreichende klinische Relevanz besteht die Gefahr der „Alarmmüdigkeit“ („Alert Fatigue“), weswegen laut Ford et al. ca. 49%-96% aller ausgegebenen Warnungen ignoriert werden.

Das Phänomen der Alarmmüdigkeit beruht einerseits auf „kognitiver Überlastung“, d.h. der Empfang einer großen Menge an Informationen, welche aufgrund von Zeitmangel oder kognitiver Überforderung nicht ausreichend verarbeitet werden können, führt zu Erschöpfung und Ermüdung. Außerdem könne die wiederholte Exposition gegenüber ähnlichen Warnmeldungen zu einer Art Desensibilisierung führen. Eine Warnmeldung sei demnach am wirksamsten, wenn der Nutzer sie zum ersten Mal sieht und somit noch kein Gewöhnungseffekt eingetreten ist<sup>107</sup>.

In einer 2019 von Hussain, Reynolds und Zhang veröffentlichten Arbeit wurde

Warnmeldungen die den klinischen Arbeitsablauf unterbrechen, die wenigste Aufmerksamkeit geschenkt. Nach Meinung der Autoren führe insbesondere die Anpassung und Bereitstellung einer individuelleren Warnmeldung für den jeweiligen Nutzer (beispielsweise den Apotheker, oder den praktizierenden Arzt) zu einer systematischeren Beachtung der ausgegebenen Meldung<sup>35</sup>. Wright et al. beschrieben in ihrer Studie die häufigsten Gründe, die zu Nichtbeachtung einer Warnmeldung führen: Gewissheit den Patienten ausreichend überwachen zu können, klinische Irrelevanz und Nutzen-Risiko-Abschätzung. Wichtig sei nach Meinung der Autoren klinische Warnmeldungen praktisch umsetzen zu können, beispielsweise durch Dosisanpassungen. Um die Rate an überlesenen Meldungen zu reduzieren sei außerdem die individuelle Anpassung an den jeweiligen Patienten und das jeweilige Interaktionspaar wichtig<sup>108</sup>.

Eine Anforderung an das „ideale“ digitale Hilfsmittel sei nach der Studie von Ford et al. zunächst Vertrauen in das jeweilige Medium. Hierzu seien Aufklärung bezüglich Herkunft und Eigenschaften wichtig, Transparenz dargebotener Informationen und außerdem deren Integrationsmöglichkeiten in den klinischen Alltag.

Neben Verlässlichkeit nennt die Studie ebenso insbesondere Handhabbarkeit des jeweiligen digitalen Hilfsmittels als wichtige und relevante Eigenschaft. Hierzu zählt beispielsweise eine anschauliche Präsentation der Ergebnisse. Um Warnungen oder allgemeiner Daten zu präsentieren, sei es demnach beispielsweise hilfreich Diagramme zu benutzen, die in repräsentativen Farben gehalten werden (beispielsweise rot, gelb und grün). Je nach Zielgruppe können auch andere Präsentationsmöglichkeiten hilfreich sein. Werden primär Patienten adressiert, kann die Nutzung von beispielsweise Bildern hilfreich sein, um Warnungen und Meldungen zu vereinfachen und sie einem breiteren Publikum zugänglich zu machen. Zwecks Handhabung und Benutzerfreundlichkeit sei außerdem insbesondere Unterstützung des Kliniklers bezüglich Entscheidungsfindung hilfreich und gleichzeitig die Beachtung des individuellen Patientenfalls. Warnungen, die die Krankheitsgeschichte des jeweiligen Patienten unbeachtet lassen und somit den konkreten Fall unberücksichtigt ließen, würden eher zu Frustration und teilweise

auch Ignoranz führen. Außerdem befürworten die in der Studie befragten Mediziner technische Flexibilität, was unter anderem Freiheiten im Ausfüllen der Datenbank beinhaltet. Dem Kliniker kann so das Gefühl vermittelt werden die Entscheidungsgewalt in der eigenen Hand zu behalten und nicht an ein technisches Hilfsmittel abgeben zu müssen.

Die Studie betrachtet außerdem die Nützlichkeit digitaler Hilfsmittel im Alltag einer allgemeinmedizinischen Praxis. Auch hier wird erneut das Problem des „Over Alertings“ beschrieben, was den Kliniker frustriert und dem Patienten nicht nützt. Überflüssige Warnmeldungen führen laut Studie nicht nur zu Nichtbeachtung, sondern können sogar das Arzt-Patienten-Verhältnis stören, falls sich der Kliniker von derartigen Meldungen ablenken lässt. Die Studie beschreibt ein typisches Problem der Alarmmüdigkeit, welches sogar die Patientensicherheit gefährden kann. Ein Kliniker, der es gewohnt ist, viele irrelevante Warnmeldungen zu erhalten, neigt auch zur Übergehung relevanter Meldungen und kann die Patientensicherheit ernsthaft gefährden.

Ford et al. empfehlen in ihrer Studie Einweisungen und sogar Fortbildungen für Kliniker, um digitale Hilfsmittel optimal nutzen zu können und so Arbeitsabläufe zu verbessern und zu beschleunigen. Zusammenfassend werten die Autoren der Studie insbesondere Transparenz bezüglich Quellenauswahl und im Zuge dessen die Auswahl renommierter und seriöser Quellen als wichtiges Qualitätskriterium, somit könne das Vertrauen in digitale Hilfsmittel gestärkt werden. Ähnlich zu vorherigen diskutierten Studien seien insbesondere geprüfte und robuste Validitätsstudien als vertrauenswürdige Quelle zu nennen.

Ein weiteres Merkmal einer guten Datenbank sei außerdem die Ausgabe klinischer Empfehlungen, beispielsweise in Form einer konkreten klinischen Handlungsempfehlung.

Kliniker, die an der Studie teilgenommen haben, heben insbesondere den Erhalt der eigenen, ärztlichen Autorität und Entscheidungsfreiheit heraus. Ein digitales System soll den Patienten nicht behandeln, ein gutes System soll den Kliniker bei der Patientenbehandlung unterstützen. Liberati et al. veröffentlichten 2017

eine ähnlich strukturierte Studie, die auf Interviews mit klinisch tätigen Personen beruht. Anders als in der zuvor beschriebenen Studie sind die Teilnehmer im stationären Gesundheitswesen tätig. Eingeschlossen sind nun jedoch nicht nur Ärzte, sondern auch Angehörige des Pflegeberufs, der Informationstechnologie und Mitglieder der Geschäftsführung. Ähnlich wie die zuvor beschriebenen Studien möchten Liberati et al. Hindernisse und Schwierigkeiten der Nutzung und Integration digitaler Unterstützungssysteme in den klinischen Alltag diskutieren. Anders als andere Autoren beschreibt diese Studie „Computer gestützte Entscheidungsunterstützungssysteme“ als Programme, die den Kliniker bei der Entscheidungsfindung unterstützen können, indem Informationen aus qualitativ hochwertigen und insbesondere evidenzbasierten klinischen Studien bereitgestellt werden. Evidenzbasierte Informationen und Quellen werden nicht als Qualitätsmerkmal aufgeführt, sondern vorausgesetzt. Zwar gebe es bisher wenige Studien, die die Nützlichkeit in Bezug auf klinische Resultate beweise, es gebe laut Liberati et al. jedoch Hinweise aus klinischen Studien, dass Verwendung solcher Hilfsmittel die Patientenmorbidity um 10-20% senken könnte.

Die größten Schwierigkeiten bei Einführung und Nutzung digitaler Informationssysteme liegen laut dieser Studie in ärztlicher Skepsis zwecks Beibehaltung ihrer eigenen, ärztlichen Autonomie und Entscheidungsfreiheit. Beteiligte Kliniker äußerten sogar Bedenken zwecks rechtlicher Sicherheit und gegebenenfalls rechtlicher Schwierigkeiten im Falle medizinrechtlicher Kontroversen. Personen ohne medizinischen Hintergrund, wie beispielsweise Anwälte oder Richter, die sich mit Medizinstrafrecht befassen, könnten allein die Empfehlungen der digitalen Unterstützungssysteme als Entscheidungsgrundlage nutzen und klinische Entscheidungen nicht im individuellen und patientenbezogenen Kontext werten. Rechtliche Grundlagen müssten laut einiger Teilnehmer festgelegt werden, um Kliniker bei der Nutzung auch rechtlich abzusichern<sup>109</sup>.

Insgesamt scheint es Klinikern besonders wichtig zu sein die eigene „Kontrolle“ über die Hilfsmittel zu behalten, sich in der eigenen Entscheidungsfindung lediglich unterstützen zu lassen und sich Entscheidungen nicht abnehmen zu lassen.

Auch diese Studie beschreibt Befürchtungen zwecks beeinträchtigter Arzt-

Patienten-Beziehung und Ängste, dass die klinische und praktische Arbeit durch Digitalisierung gestört wird. Die Studie befragte unter anderem Mitarbeiter einer rein orthopädischen Klinik, welche sich mit theoretischem Wissen aus evidenzbasierten Studien schwertaten und praktisches Arbeiten, sowie Weitergabe von Wissen klinisch erfahrener Ärzte bevorzugten. Die Studie diskutiert ebenfalls die Notwendigkeit regelmäßiger Aktualisierungen. Insbesondere junge Ärzte könnten sich zu sehr auf Empfehlungen des Computers verlassen und bei unzureichender und unregelmäßiger Aufarbeitung der Datenbanken klinische Entscheidungen treffen, die möglicherweise auf veralteten Leitlinien basieren.

In Zusammenschau der oben aufgeführten Studien sollte eine „gute“ Datenbank unserer Meinung nach ihre Ergebnisse auf Grundlage evidenzbasierter Studien präsentieren, um die Richtigkeit der gebotenen Daten zu gewährleisten. Ebenso sollten die Datenbanken regelmäßig aktualisiert werden, um den aktuellen Stand der Forschung zu berücksichtigen. Insbesondere gute Handhabbarkeit und Benutzerfreundlichkeit führen zu Nutzerzufriedenheit. Hierzu gehören einerseits eine ansprechende Präsentation und Aufmachung, andererseits auch konkrete Handlungsanweisungen, die dem Kliniker die Verwertung der Ergebnisse vereinfachen. Die Arzt-Patienten-Beziehung sollte ungestört bleiben. Ein Bedürfnis der meisten Kliniker scheint die eigene Autonomie und die praktische Integration in den klinischen Alltag zu sein. Warnmeldungen sollten den individuellen Patientenfall und klinischen Kontext berücksichtigen, um die Gefahren der „Alarmmüdigkeit“ zu minimieren.

Unter Berücksichtigung dieser Qualitätsmerkmale können digitale Entscheidungsunterstützungssysteme ein wertvoller Beitrag zur Wahrung der Patientensicherheit sein und Kliniker in ihrem Arbeitsalltag hilfreich unterstützen.

## **1.11 Zusammenfassung**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Arzneimittelwechselwirkungen im klinischen Arbeitsalltag sowohl im ambulanten Bereich als auch im stationären Sektor eine wichtige Rolle spielen und die Vermeidung einen Beitrag zur allgemeinen Patientensicherheit leisten

könnte. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und -wechselwirkungen führen nachweislich zu Krankenhauseinweisungen, relevanter Verlängerung von Krankenhausaufenthalten und erhöhter Morbidität, sowie Mortalität. Das Risiko eine Arzneimittelwechselwirkung zu erleiden, steigt exponentiell mit der Anzahl der eingenommenen Medikation, was in Zeiten des demographischen Wandels sowie der allgemeinen Tendenz zu polypharmazeutischer Behandlung, beachtet werden muss. Insbesondere ältere Patienten und Patienten in Pflegeeinrichtungen werden immer häufiger polypharmazeutisch behandelt, obwohl das erhöhte Risiko relevanter Patientenschäden unter vielfacher Medikation bekannt ist.

In den letzten Jahren kam es außerdem zu einer Zunahme psychiatrischer Erkrankungen, die unter anderem auf die Covid-19-Pandemie zurückzuführen ist. Studien konnten signifikant höhere Inzidenzen für insbesondere Depressionen und Angststörungen seit Beginn der Pandemie für alle Altersgruppen nachweisen. Dementsprechend spielt auch die Behandlung mit psychopharmazeutischer Medikation eine wichtige Rolle. Aufgrund ihrer biochemischen Eigenschaften sind Psychopharmaka besonders prädestiniert gegenseitig oder mit anderen Arzneimitteln wechselzuwirken, was ihre genauere Betrachtung interessant macht.

Um die Patientensicherheit im Allgemeinen zu stärken, wurden verschiedene Strategien entwickelt, deren tatsächlicher Nutzen jedoch häufig schwer zu objektivieren ist. Die Förderung interdisziplinärer Zusammenarbeit mit beispielsweise Integrierung eines Fachpharmazeuten in den klinischen Alltag, scheint Studien zu Folge ein nachhaltiger und vielversprechender Ansatz zur Vermeidung von Medikationsfehlern zu sein.

Außerdem spielt auch die Digitalisierung im Gesundheitswesen eine wesentliche Rolle und hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Bei der riesigen Anzahl der auf dem Markt verfügbaren Arzneimittel ist es unmöglich geworden alle potenziellen Wechselwirkungen zu kennen, weshalb die Nutzung digitaler Informationssysteme hilfreich sein kann. Dennoch beschreiben viele aktuelle Studien große Inkonsistenz zwischen den auf dem Markt verfügbaren Datenbanken. Die Übereinstimmungsraten bewegen sich häufig zwischen 5 und 1%, was den klinischen Nutzen der Systeme in Frage stellt. Einheitliche Kriterien zur Definition einer „guten Datenbank“ existieren

bisher nicht. Wenngleich wurden wichtige Voraussetzungen, wie beispielsweise die Berufung auf evidenzbasierte Medizin diskutiert. Mit dieser Dissertation soll durch die Einbeziehung verschiedener, sowohl kostenpflichtiger als auch kostenfreier Datenbanken der bisher umfassendste Vergleich der hauptsächlich in Deutschland verwendeten Datenbanken erzielt werden. Durch zuvor festgelegte Qualitätsmerkmale soll außerdem die aktuell beste Datenbank gefunden werden und Ideen sollen für zukünftige Anbieter herausgearbeitet werden, um im Endeffekt einen Beitrag zur Patientensicherheit zu leisten.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv:

In dieser Studie werden die Untersuchungsergebnisse von insgesamt 104 Patienten verwendet, die an der prospektiven Fact-PGx Studie teilnahmen (Ethikantrag 38/2021).

Alle eingeschlossenen Patienten wurden zwischen Juni 2021 und Juni 2022 aufgrund einer depressiven Störung (F32 und F33) auf den offenen Stationen 93.2, oder 93.3 der psychiatrischen Abteilung des Universitätsklinikums Frankfurt behandelt.

F32.- Depressive Episode
F33.- Rezidivierende depressive Störung

Abbildung 1: F-Diagnosen nach ICD-10

Station 93.2: Schwerpunkt „Schwer zu behandelnde Depression“
Station 93.3: Schwerpunkt „Bipolare Störungen und Wahlleistungsstation“

Abbildung 2: Stationen Universitätsklinikum Frankfurt

Ausgeschlossen waren untergebrachte Patienten, sowie Patienten vor Vollendung des 18. Lebensjahrs. Die Erfassung der Patientendaten erfolgte freiwillig und anonymisiert. Alle Patienten wurden vor Studienbeginn umfassend über die Datensammlung informiert. Erfasst wurde zu jedem Patienten der Raucherstatus, sowie die eingenommene Medikation am Aufnahmetag. Insgesamt wurden 58 Nichtraucher und 46 Raucher in die Studie aufgenommen. Die Medikation eines jeden Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme wurde in zwölf verschiedene Datenbanken eingepflegt und auf Interaktionen überprüft. Insgesamt ergaben sich für die Anzahl von 104 Patienten 99 verschiedene Medikamente. Im Schnitt nahmen die Patienten 2,66 Medikamente gleichzeitig ein. Insgesamt wurden 506 verschiedene Interaktionspaare ausgewertet. Da sich die Interaktionspaare bei 104 eingeschlossenen Patienten teilweise überschneiden, wurden insgesamt 560 Paare in jede Datenbank eingepflegt. Von diesen 560 Paaren bestanden 128 Paare aus jeweils zwei psychiatrischen

Medikamenten, 202 Paare bestanden aus jeweils einem psychiatrischem und einem somatischen Medikament, und 230 Paare bestanden aus jeweils zwei somatischen Medikamenten. Die ausgegebenen Interaktionen wurden alle erfasst und die „klinisch besonders schwerwiegenden“ gesondert dokumentiert. Zusätzlich erfolgte eine getrennte Betrachtung der Interaktionen zwischen zwei psychiatrischen, einem psychiatrischen und einem somatischen und zwei somatischen Medikamenten.

Die Bewertungssysteme der jeweiligen Datenbanken wurden nach verschiedenen Mustern und Prinzipien erstellt, weshalb die ausgegebenen Wechselwirkungen in das individuelle Ranking-System der jeweiligen Datenbank eingeordnet wurden.

Auch die Einordnung der Wechselwirkungen als „klinisch schwerwiegend“ erfolgte durch das zugrunde liegende Bewertungssystem der jeweiligen Datenbank. Die Wechselwirkungen der höchsten Kategorie wurden aufgrund ihrer klinischen Relevanz separat betrachtet. In einem zweiten Schritt erfolgte die quantitative Beschreibung der ausgegebenen Wechselwirkungen nach Kategorie (Anzahl der ausgegebenen Wechselwirkungen). Dieses vermag einen ersten Eindruck der jeweiligen Datenbank zu generieren und wird mit der unten diskutierten Trefferquote weiter differenziert.

## **2.2 Bewertungssystem**

In dieser Arbeit soll durch ein möglichst objektives Bewertungssystem eine Qualitätseinordnung der einzelnen Datenbanken gelingen, weshalb nach Sichtung einschlägiger Literatur ein Punktesystem mit 11 Items entworfen wurde. Die elf Items sind:

1. Vollständigkeit (Erfassung aller eingeschlossenen Wirkstoffe)
2. Quellenangaben (Quellen- und Literaturangaben zu jeder ausgegebenen Interaktion)
3. Aktualität (Die angegebenen Quellen sind aktueller als fünf Jahre)
4. Ergebnisdarstellung (Ein Rankingsystem zur Einordnung der klinischen Relevanz ist vorhanden)

5. Rankingsystem (Das verwendete Rankingsystem umfasst eine maximal vierstufige Skala)
6. Suffiziente Evidenz (Zur Bewertung klinisch besonders relevanter Wechselwirkungen umfassen die Literaturangaben evidenzbasierte Studien)
7. Pharmakokinetische Bewertung (Pharmakokinetische Aspekte, bspw. Spiegelveränderungen werden für jede Interaktion mitangegeben)
8. Patientenindividualität (vor Interaktionsprüfung können Patienteninformationen, wie Alter, Geschlecht, Raucherstatus oder Vorerkrankungen erfasst werden)
9. Filtereinstellungen (Um Over-Alerting zu vermeiden, können für die Ergebnisdarstellung Filtereinstellungen verwendet werden)
10. Klinische Empfehlung (Die Datenbank gibt zu jedem Interaktionspaar Empfehlungen zur Handhabung der potenziellen Wechselwirkung aus. Hierzu gehören beispielsweise Dosisanpassungen oder Handlungsanweisungen, wie beispielsweise regelmäßige EKG-Kontrollen)
11. Erweiterte Suchkriterien (Über die Suchleiste besteht neben der Eingabe von Handels-Wirkstoffnamen, oder Pharmazentralnummer die Möglichkeit nach Interaktionen mit legalen, oder illegalen Drogen, Lebensmitteln oder pharmakogenetischen Eigenschaften zu suchen)

Für jede der oben genannten Kriterien wird bei vollständiger Erfüllung ein Punkt vergeben, sodass jede Datenbank maximal elf Punkte erreichen kann. Wird ein Bewertungskriterium nur teilweise (z.B. nur bei einer Interaktionspaarung, nicht jedoch bei anderen Treffern) erfüllt, erhält die Datenbank dafür einen halben Punkt.

### **2.3 Sensitivität**

Neben dem Bewertungssystem gelingt durch die „Trefferquote“ eine weitere deskriptive Beschreibung der Datenbanken, die jedoch keine unmittelbaren Rückschlüsse auf die Qualität der einzelnen Datenbanken erlaubt und daher kein Teil des Bewertungssystems ist. Unserer Meinung nach ist die Trefferquote eine Möglichkeit die Sensitivität der einzelnen Datenbanken zu objektivieren.

Sensitivität ist definiert als die Zuverlässigkeit eines medizinischen Diagnoseverfahrens Erkrankte korrekt als erkrankt zu erkennen<sup>110</sup>. Die Trefferquote ist definiert als die Anzahl der gefundenen Wechselwirkungen zwischen Interaktionspaarungen von allen möglichen Interaktionspaarungen und wurde mit der Formel  $(n^2 - n) \div 2$ , n=Anzahl der Wirkstoffe, berechnet. In dieser Arbeit wurde sowohl die Trefferquote für alle Interaktionspaarungen als auch die Trefferquote für die psychiatrischen und somatischen Paarungen, sowie die gemischten Paarungen berechnet.

## 2.4 Schwere Wechselwirkungen

Offizielle Definitionen für eine „schwere Wechselwirkung“ fehlen bisher. In dieser Arbeit sollen die Interaktionspaare, die von den Datenbanken als potenziell „schwer wechselwirkend“ eingeordnet werden, gesondert untersucht werden. Die Definition erfolgte auf Grundlage der jeweiligen Rankingsysteme. Da diese andere Bezeichnungen tragen, wurden die jeweils höchsten Stufen sinngemäß farblich mit der Farbe Rot kodiert. Alle Wechselwirkungen der höchsten Kategorie wurden gesondert dokumentiert und die Einschätzungen der Datenbanken überprüft, um die Datenbanken miteinander vergleichen zu können.

## 2.5 Spezifität

Die Spezifität ist das Vermögen medizinischer Diagnoseverfahren Gesunde korrekt als gesund zu erkennen<sup>110</sup>. Um die Spezifität neben der Sensitivität ebenfalls deskriptiv beschreiben zu können, sollen die „falsch positiven“ Rückmeldungen der Datenbanken zusätzlich betrachtet werden. Bei fehlenden Definitionen zur Einordnung einer Wechselwirkung als „klinisch relevant“ wurden fünf exemplarische, erfahrungsgemäß im klinischen Alltag sehr häufig verwendete Interaktionspaarungen ausgewählt und in den zwölf ausgewählten Datenbanken gesondert überprüft.

Hierzu gehören:

- Metformin und Insulin
- Venlafaxin und Pantoprazol
- Mirtazapin und Acetylsalicylsäure
- Lorazepam und Sertralin

- Quetiapin und Risperidon.

Die Auswahl dieser Paarungen erfolgte, da diese Medikamente in Deutschland häufig verordnet werden. Da diese Kombinationen teilweise sogar in den jeweiligen Leitlinien der Erkrankungen (beispielsweise Metformin und Insulin in der Therapie des Diabetes Mellitus Typ 2, oder die Kombination von Quetiapin und Risperidon in der medikamentösen Therapie der paranoiden Schizophrenie) empfohlen werden und der parallele Gebrauch im klinischen Alltag bei klinisch eher irrelevanten Wechselwirkungen Gang und Gebe ist, erschienen uns diese Paarungen sinnvoll, um die Spezifität der Datenbanken deskriptiv zu beschreiben und gleichzeitig die Gefahr des „Over Alertings“ zu beleuchten.

Zusätzlich sollen klinisch sehr relevante Wechselwirkungen mit hohem Wechselwirkungspotenzial und die Warnhinweise der Datenbanken diesbezüglich studiert werden. Wirkstoffkombinationen die diese Kriterien nach umfangreicher Literaturrecherche erfüllen, sind:

- Lithiumcarbonat und Promethazin
- Mirtazapin und Escitalopram
- Venlafaxin und Apixaban
- Escitalopram und Bupropion
- Lithiumcarbonat und Candesartan.

## **2.6 Einzelne Interaktionspaare**

### **2.6.1 Lithiumcarbonat und Promethazin**

Aufgrund der geringen therapeutischen Breite von Lithiumcarbonat ist bei medikamentösen Kombinationstherapien häufig Vorsicht geboten. In der offiziellen Packungsbeilage von Lithiumcarbonat (Quilonum retard) wird auf die erhöhte Neurotoxizität in Kombination mit Neuroleptika hingewiesen und die erhöhte Gefahr von insbesondere extrapyramidalmotorischen Störungen erläutert. Diese können in unterschiedlichen Ausprägungen und Stärke vorhanden sein, wie beispielsweise in Form parkinsonoider Bewegungsstörungen, Dyskinesien oder Akathisie, welches die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinflussen und die Therapie limitieren kann<sup>111</sup>. Da die

Kombinationstherapie aus Lithiumcarbonat und Promethazin in unserem Patientenkollektiv insgesamt dreimal vorkommt erscheint uns die genauere Betrachtung besonders interessant.

### **2.6.2 Mirtazapin und Escitalopram**

Eine seltene, aber gefährliche Komplikation einiger Antidepressiva ist das serotonerge Syndrom, oder „Serotoninsyndrom“. Durch serotonerge Überstimulation kann es neben psychopathologischen Auffälligkeiten zu neuromuskulären Nebenwirkungen und autonomer Instabilität kommen<sup>112</sup>. Die Kombination von Escitalopram als selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und Mirtazapin als Stimulator der Serotoninfreisetzung erhöht das Risiko dieser gefährlichen Wechselwirkung und ist daher klinisch sehr relevant. Bei 104 Patienten fand sich die Kombination der beiden Wirkstoffe zweimal.

### **2.6.3 Venlafaxin und Apixaban**

Durch Minderung der Serotonin-Konzentration in Thrombozyten und reduzierter Plättchenadhäsion an Kollagen und Fibrinogen können selektive Serotonin-Wiederaufnahme Hemmer („SSRIs) wie Venlafaxin ein erhöhtes Blutungsrisiko bewirken<sup>113,114</sup>. In der Packungsbeilage von Venlafaxin werden Teerstuhl oder eine verlängerte Blutungsdauer nach Verletzungen beschrieben - Informationen zur gemeinsamen Einnahme mit oralen Antikoagulanzen fehlen jedoch. Durch die potenzielle Lebensbedrohlichkeit cerebraler, oder gastrointestinaler Blutungsereignisse soll die Zusammenstellung von Venlafaxin mit Apixaban genauer betrachtet werden, auch wenn die Kombination dieser beiden Wirkstoffe in unserem Patientenkollektiv nur einmal vorkommt.

### **2.6.4 Escitalopram und Bupropion**

Die Cytochrom P450 Enzyme spielen in der Verstoffwechslung zahlreicher Wirkstoffe eine entscheidende Rolle. Dieser Familie zugehörig ist das CYP 2D6 Isoenzym, welches in seiner Aktivität durch Bupropion relevant gehemmt wird<sup>115</sup>.

Escitalopram ist hauptsächlich ein Substrat von CYP2C19, zu geringerem Teil jedoch auch von CYP3A4 und CYP2D6. Bei Hemmung des letztgenannten Enzyms durch Bupropion kann es daher zu einem Konzentrationsanstieg von

Escitalopram kommen<sup>116</sup>.  
Wenngleich Escitalopram nicht hauptsächlich über CYP 2D6 verstoffwechselt wird, halten wir es für unabdingbar auch potenzielle pharmakokinetische Wechselwirkungen mit zu berücksichtigen und Kliniker auf mögliche Spiegelveränderungen aufmerksam zu machen. Die Wirkstoffkombination zwischen Escitalopram und Bupropion fand sich in unserem Patientenkollektiv einmal.

### **2.6.5 Lithium und Candesartan**

Bei einem Patienten fand sich die gemeinsame Einnahme von Lithium und Candesartan, weshalb diese Kombination ebenfalls genauer betrachtet werden soll.

Lithium gilt insbesondere in der Behandlung bipolarer Störungen als Goldstandard und ist daher trotz seiner geringen therapeutischen Breite ein wichtiger medikamentöser Bestandteil in der Behandlung psychiatrischer Patienten. Weiter oben wurden bereits potenzielle Wechselwirkungen bei Kombination von Lithium und Promethazin diskutiert. Viele Studien informierten bereits über die Risiken der Kombination aus ACE-Hemmern und Lithium, da insbesondere die verringerte Natrium- und Wasserrückresorption und die Senkung der glomerulären Filtrationsrate den Lithiumspiegel und damit verbunden Lithiums toxisches Potenzial erhöhen können. Die Kombination aus Lithium und Angiotensin-II-Rezeptorblockern wurde in der Literatur bisher zwar weniger aufgegriffen, jedoch können ähnliche Wirkmechanismen, mit Ausnahme der Effekte auf die glomeruläre Filtrationsrate, die Lithiumkonzentration im Blut ebenfalls relevant erhöhen<sup>117</sup>.

## **2.7 Datenbanken**

Da in dieser Arbeit ein umfangreiches Bild möglichst vieler im deutschsprachigen Raum genutzter Datenbanken gezeichnet werden soll, wurden insgesamt zwölf Interaktionsprogramme eingeschlossen und auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede untersucht.

Zum einen werden in dieser Studie Datenbanken verwendet, die vorrangig durch medizinisches Fachpersonal genutzt und nach Ablauf einer kostenlosen

Testlizenzen sind in der Regel kostenpflichtig und werden durch die jeweilige Institution oder Klinik gekauft. Um Zugang zu den kostenpflichtigen Datenbanken zu erhalten, wurde ein kostenfreies Testabonnement abgeschlossen, welches im Durchschnitt zehn bis vierzehn Tage lang gültig war. Eingeschlossene Datenbanken, die oben genannten Kriterien erfüllen, sind:

- arznei-telegramm
- ABDA
- AiDKlinik
- ifap
- PGXperts
- PSIAC
- mediQ
- Scholz online

Zum anderen sollen frei zugängliche, kostenlose Datenbanken eingeschlossen werden, wie:

- drugs.com
- DocMorris
- medikamente-per-Klick.de
- Apotheken Umschau

Durch die breite Auswahl soll eine repräsentative Anzahl der am häufigsten verwendeten Datenbanken erreicht werden. Außerdem werden sowohl von medizinischem Fachpersonal genutzte Medien, als auch digitale Hilfsmittel medizinischer Laien eingeschlossen.

## **2.8 Digitale Hilfsmittel medizinischen Fachpersonals**

### **2.8.1 arznei-telegramm**

arzneimittel-telegramm.de ist der zugehörige Internetauftritt der vor 54 Jahren gegründeten Zeitschrift „arznei-telegramm“, welche sich nach eigenen Angaben ausschließlich über Abonnements der monatlich erscheinenden Ausgabe (im Digital- oder Printabonnement) finanziert und aktuell von Geschäftsführer Wolfgang Becker-Brüser vertreten wird. Das „arznei-telegramm“ richtet sich insbesondere an Ärzte und Apotheker und

wirbt mit unabhängigen und aktuellen Informationen zu Arzneimitteln aller Art. Die Artikel beziehen sich beispielsweise auf aktuell veröffentlichte Studien, Neuzulassungen, Warnhinweise oder Medikamentennebenwirkungen.

Die zugehörige Arzneimitteldatenbank kann unabhängig von der Zeitschrift kostenpflichtig jahresweise abonniert werden (kostenfreies Probeabonnement für 21 Tage verfügbar), wird nach eigenen Angaben monatlich aktualisiert und ist auch als Applikation verfügbar. In der Datenbank ist neben allgemeinen Informationen zu Arzneimitteln ein „Wechselwirkungs-Check“ integriert. Es können über 30 Arzneimittel nach Handels- oder Wirkstoffnamen eingegeben und auf potenzielle Wechselwirkungen überprüft werden. Durch Auswahl eines einzelnen Wirkstoffs lassen sich weitere Informationen abrufen, die beispielsweise allgemeine Angaben zu Indikationen, Kontraindikationen, Neben- und Wechselwirkungen, sowie Pharmakokinetik umfassen.

Die Bewertung der ausgegebenen Wechselwirkung erfolgt lediglich über ein Pfeilsystem, welches die mögliche Wechselwirkung entweder als „klinisch bedeutsam“, oder als „fraglich klinisch bedeutsam“ einstuft. Die angegebenen Wechselwirkungen werden lediglich oberflächlich beschrieben. Durch Auswahl eines einzelnen Medikamentes kann der Nutzer zwar weitere Informationen zum jeweiligen Wirkstoff abrufen, eine exaktere Beschreibung der jeweiligen Wechselwirkung gibt es jedoch nicht. Es besteht die Möglichkeit gleichartige unerwünschte Arzneimittelwirkungen der ausgewählten Wirkstoffe einzusehen, die mit einer Häufigkeitsangabe versehen werden. Im „Wechselwirkungs-Check“ gibt es weder Quellenangaben noch Transparenz bezüglich der eigenen Bewertung der Wechselwirkungen von [arznei-telegramm](http://arznei-telegramm.de) in „klinisch bedeutsam“, oder „fraglich klinisch bedeutsam“. Insgesamt zeigt sich das Literaturverzeichnis mangelhaft. Quellen werden teilweise gar nicht angeben, oder sind unvollständig und umfassen teilweise eigen verfasste Artikel von der Plattform [arznei-telegramm.de](http://arznei-telegramm.de).

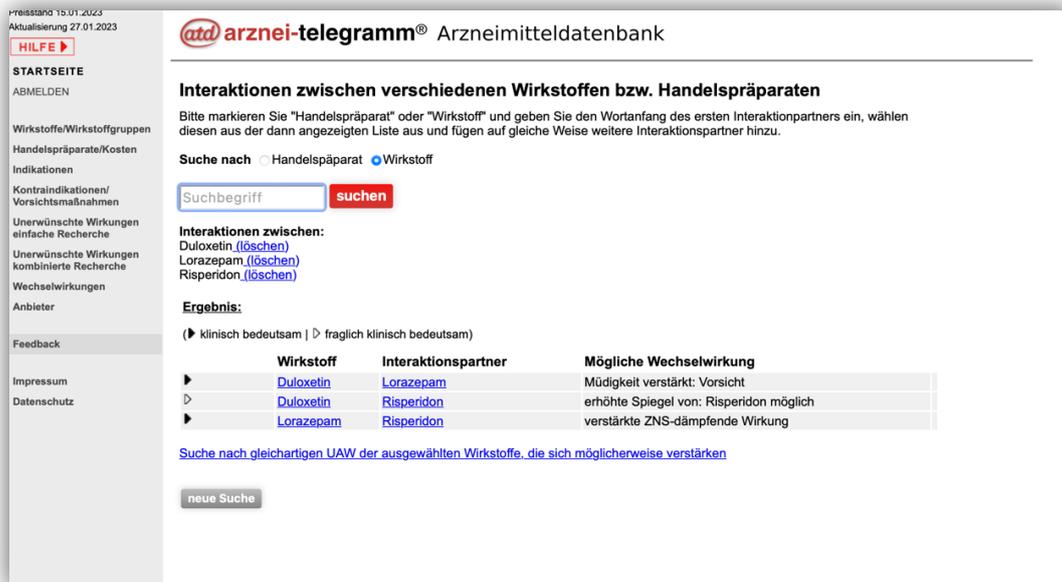


Abbildung 3: arznei-telegramm: Arzneimitteldatenbank – Wechselwirkungen

Zusammenfassend adressiert die Arzneimitteldatenbank von arznei-telegramm zwar hauptsächlich medizinisches Fachpersonal, insbesondere die fehlende Transparenz des Bewertungssystems und die lediglich kurzen Beschreibungen der jeweiligen Wechselwirkung, hinterlassen jedoch einen unzureichenden Eindruck.

## 2.8.2 ABDA

In allen deutschen Apotheken ist die ABDA-Datenbank verfügbar, die als Informationssystem von „ABDATA Pharma-Daten-Service“ Apothekern als digitales Unterstützungssystem zur Beratung in der Arzneimitteltherapiesicherheit dient.

„ABDA“ ist die Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände e.V. mit insgesamt 17 Landesapothekerkammern und 17 Landesapothekerverbänden. Die ABDA-Datenbank umfasst umfangreiche Informationen zu Medikamenten wie Anwendungshinweise, oder Hinweisen zum Nebenwirkungsprofil und Wechselwirkungen. Beispielsweise zur Patientenberatung können Apotheker jederzeit auf diese Informationen zugreifen. Zugang auf die kostenpflichtige ABDA-Datenbank haben nur bestimmte Fachkreise, wie Apotheker, Ärzte, sonstige Angehörige des Heilberufes,

Einrichtungen die der Gesundheit von Mensch oder Tier dienen, oder sonstige Personen, sofern sie mit „Arzneimitteln, Medizinprodukten, Verfahren, Behandlungen, Gegenständen oder anderen Mitteln erlaubterweise Handel treiben oder in Ausübung ihres Berufes anwenden“ (Fachkreise i. S. d. § 2 des Heilmittelwerbegesetzes (HWG)<sup>118</sup>. Es ist nicht möglich eine kostenfreie Probelizenz für die ABDA-Datenbank abzuschließen. Über 40 pharmazeutische Fachkräfte arbeiten jährlich an Präsenz und Aktualität. Hierfür werden alle weltweit verfügbaren Informationen zu allen in Deutschland verfügbaren Fertigarzneimitteln gesammelt, bewertet und eingefügt<sup>119</sup>. Über Wirkstoff-oder Handelsnamen lässt sich nach eigenen Angaben auf über 17000-19000 Fach-und Gebrauchsinformationen zugreifen, wobei die ABDA-Datenbank in insgesamt sechs verschiedene Module unterteilt ist (wie beispielsweise Arzneistoffe, oder Interaktionen). Im „Interaktionsmodul“ kann der Nutzer nach Interaktionen zwischen Fertigarzneimitteln, Stoffen oder Stoffgruppen suchen. Als Besonderheit bietet die ABDA-Datenbank die Möglichkeit Filtereinstellungen zwecks Over-Alerting zu nutzen. Nutzer können auswählen welche Warnhinweise welcher klinischen Relevanz angezeigt werden sollen.

Das Ranking-System der ABDA-Datenbank ist umfangreich und besteht aus insgesamt acht verschiedenen Bewertungsstufen:

- In der Regel keine Maßnahmen erforderlich
- Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen
- In bestimmten Fällen Überwachung bzw. Anpassung nötig
- Vorsichtshalber überwachen
- Überwachung bzw. Anpassung nötig
- Schwerwiegende Folgen möglich – vorsichtshalber kontraindiziert
- Schwerwiegende Folgen wahrscheinlich – in bestimmten Fällen kontraindiziert
- Schwerwiegende Folgen wahrscheinlich – kontraindiziert.

Ein farblich kodiertes Ranking-System gibt es nicht. Im Interaktionscheck werden die gesuchten Arzneistoffe teilweise in Gruppen zusammengefasst (beispielsweise Substrate CYP2D6, Serotonin-Reuptake-

Hemmer, oder Stoffe die die QT-Zeit verlängern können) und Interaktionen werden nicht für jeden einzelnen Wirkstoff, sondern gruppenweise (für jedes Interaktionspaar Stoffgruppe A und Stoffgruppe B) beschrieben. Die Kopfzeile beinhaltet für jedes Interaktionspaar eine kurze Übersicht mit Angabe des Änderungsdatums, einer einzeiligen Effektbeschreibung und einem Schlagwort zur pharmakodynamischen Interaktion. Im Fließtext bietet ABDA eine kurze Beschreibung der jeweiligen Interaktion mit Beschreibung unter anderem des pharmakologischen Effekts, empfohlener Maßnahmen und Hinweisen zu Risikogruppen (wie beispielsweise Hinweisen zu vorerkrankten Patienten). Pharmakokinetische Bewertungen finden unvollständig, oder nicht statt. Die Literaturangaben sind umfangreich und beinhalten neben aktueller Fachinformationen auch evidenzbasierte Informationen aus klinischen Artikeln und Studien.

Zusammenfassend gilt die ABDA-Datenbank bei deutschlandweiter Verfügbarkeit in allen Apotheken und vorrangiger Nutzung durch Apotheker auch als Goldstandard für die Nutzung digitaler Hilfsmittel in Bezug auf die Arzneimitteltherapiesicherheit.

Die regelmäßigen Aktualisierungen und Prüfungen tragen zu einem hohen Vertrauen in Vollständigkeit, Wahrheitsgehalt und klinischer Relevanz der ABDA-Datenbank bei. Das umfangreiche Bewertungssystem mit Unterteilung der Schweregrade einer klinischen Arzneimittelinteraktion in acht verschiedene Stufen kann jedoch unübersichtlich erscheinen und den Nutzer gegebenenfalls verunsichern. Positiv hervorzuheben ist die Möglichkeit sich nur gewisse Interaktionen anzeigen zu lassen, was eine nutzerfreundliche Möglichkeit zur Vermeidung von Over-Alerting sein kann.

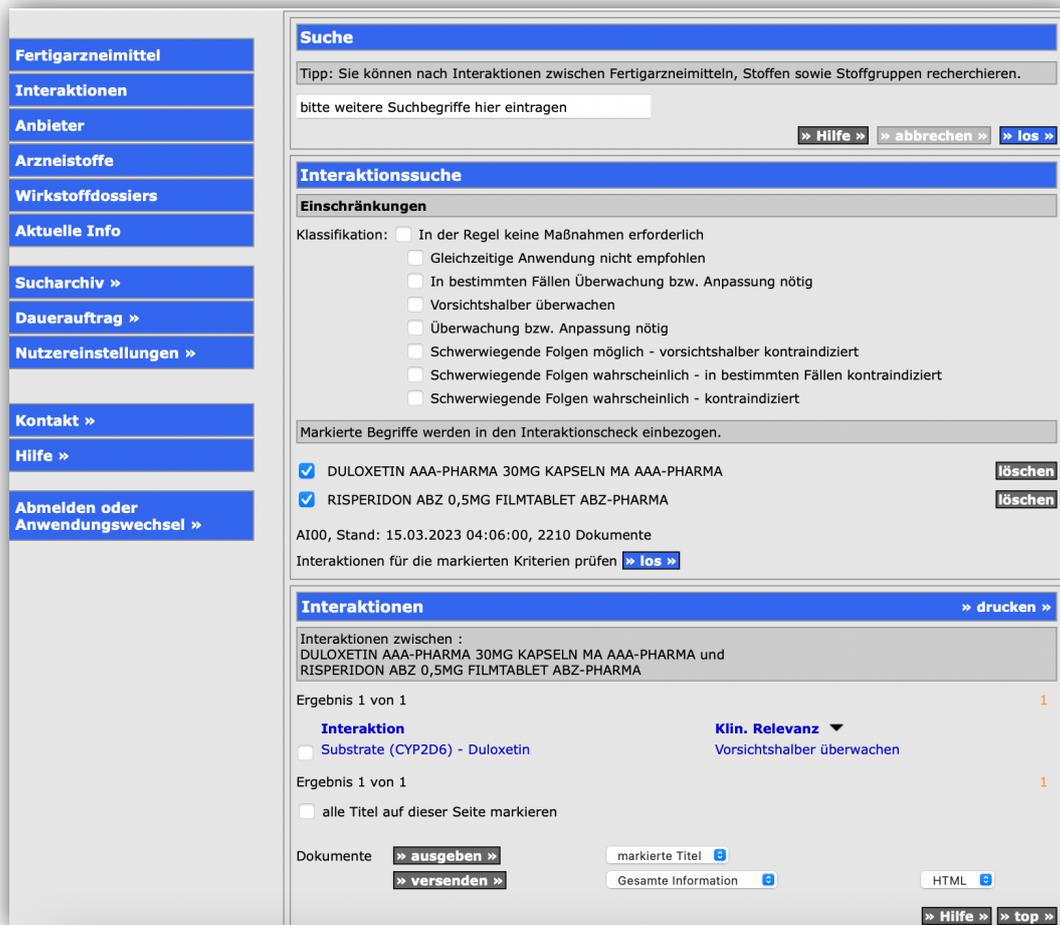


Abbildung 4: ABDA, Interaktionssuche

### 2.8.3 AiDKlinik

Die in der Psychiatrie des Universitätsklinikums Frankfurt für Mitarbeiter und Studenten frei zugängliche und am häufigsten genutzte Datenbank ist AiDKlinik (AiD als Abkürzung für Arzneimittel-Informations-Dienste).

AiDKlinik wurde 1999 ins Leben gerufen und anfänglich vier Jahre durchs Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. Die Gründung erfolgte durch Prof. Dr. Walter E. Haefeli – Leiter der Abteilung für Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie am Universitätsklinikum Heidelberg.

Seit 1999 wird die Software mittels evidenzbasierter Daten stetig weiterentwickelt. Evidenzbasiert bedeutet in diesem Fall, dass die verwendeten Daten vor Nutzung wissenschaftlich gesichert wurden<sup>120</sup>.

AiDKlinik ist eine elektronisch zugängliche Datenbank mit einer kostenfrei nutzbaren Demonstrationsversion, die nach Ablauf dieser jedoch nur kostenpflichtig zugänglich ist. Eine Ausnahme stellen Studenten und Mitarbeiter des Universitätsklinikums Heidelberg dar, die die Datenbank dauerhaft kostenfrei nutzen können.

Anderen Kliniken ermöglicht AiDKlinik den Erwerb einer kostenpflichtigen Lizenz, um die Nutzung für alle Mitarbeiter zu sichern. AiDKlinik gehört zur Dosing GmbH, einem seit 2011 der Dedalus Gruppe angehörigem Unternehmen, welches laut eigenen Angaben auf digitale Lösungen zur Arzneimitteltherapiesicherheit spezialisiert ist. Die Dosing GmbH hat ihren Geschäftssitz in Heidelberg und wird aktuell von den Geschäftsführern Jens Kaltschmidt, Martina Götz und Dr. Michael Dahlweid vertreten. Des Weiteren wird AiDKlinik im Impressum als „Arbeitshilfe für Fachkreise“ beschrieben und richtet sich demnach primär an medizinisches Fachpersonal. Die inhaltlichen Angaben beziehen sich laut Website ausschließlich auf Herstellerangaben.

Neben einem elektronischen Interaktionscheck bietet die Plattform umfangreiche weitere Informationen zum Thema Arzneimitteltherapiesicherheit, wie beispielsweise Leitlinien zur korrekten Medikamenteneinnahme und Informationen und Tipps zu Medikamentenverordnungen im Zusammenhang mit Covid-19.

AiDKlinik bietet mit der elektronischen Verordnungsplattform „Medibox“ einen strukturierten Interaktionscheck für Arzneimittel an. Nach eigenen Angaben ist die Prüfung von rund 32000 Interaktionspaaren möglich. Zuvor besteht die Möglichkeit individuelle Patientenangaben abzuspeichern. Hierzu gehören neben Alter und Geschlecht, Körpergröße und Gewicht auch ICD-10 kodierte Diagnosen und die Eingabe laborchemischer Parameter, wie beispielsweise Medikamentenspiegel (bspw. Carbamazepin, Lithium und viele weitere Medikamente), oder Kreatinin und die Cystatin-GFR, um die Nierenfunktion des Patienten abbilden zu können. Zusätzlich kann zu jedem Wirkstoff ein Dosierschema angegeben werden. Um den Interaktionscheck durchzuführen ist weder die Eingabe von Patientendaten noch der eingenommenen Dosierung Voraussetzung.

Zur Einordnung der Wechselwirkungen verwendet die „Medibox“ ein farblich kodiertes Ranking-System, welches die Einordnung der ausgegebenen Wechselwirkung erleichtert.

„Klinisch schwerwiegende Interaktionen“ werden mit der Farbe Rot abgebildet, „Potenziell klinisch relevante mittelschwere Interaktionen“ mit der Farbe Orange, „Leichte, selten klinisch relevante Interaktionen“ mit der Farbe Gelb und „Studien zeigen: Keine klinisch relevante Interaktion“ mit der Farbe Grün. Eine zusätzliche Kategorie, die nicht direkt mit dem Ranking-System in Verbindung steht und daher separat betrachtet werden sollte, ist die Kategorie: „Widersprüchliche Untersuchungen/Erkenntnisse“. Grundlage dieser Kategorie sind Interaktionspaare deren Kombination uneindeutige, oder gar widersprüchliche Ergebnisse aus klinischen Studien lieferte.

Der Interaktionscheck erfasst regelhaft Wechselwirkungen zwischen jeweils zwei Medikamenten, gibt es Hinweise auf kumulative Risiken bei Kombination von drei Wirkstoffen können diese jedoch ebenfalls miterfasst werden. Zwar fällt die erste Einordnung der ausgegebenen Wechselwirkung durch die farbliche Kodierung primär leicht, die Beschreibungen fallen dann jedoch knapp aus.

Der Reiter „Unerwünschte Arzneimittel Wechselwirkung“ enthält eine kurze, aus wenigen Sätzen bestehende Beschreibung der potenziellen Wechselwirkung, die beispielsweise kurze Hinweise zur Pharmakodynamik beinhaltet. Unter „Klinisches Management“ werden klinische Handlungsempfehlungen aufgeführt, wie beispielsweise Laborkontrollen. Irritieren kann die Einordnung vieler Wechselwirkungen in hoher Kategorie, obwohl diese gleichzeitig häufig mit dem Hinweis versehen sind, dass klinisch wahrscheinlich keine Relevanz besteht. Hier stellt sich die Frage nach welchen Kriterien die Einordnung primär erfolgte, was die Problematik unzureichend ausführlicher Quellenangaben veranschaulicht. Über die „Medibox“ ist zwar ein Direktzugriff auf die jeweilige Fachinformation möglich, die weitere Angabe von Referenzen fehlt jedoch gänzlich. In den Beschreibungen werden zwar teilweise Studien oder Fallberichte zitiert, diese sind jedoch nicht hinterlegt.

The screenshot shows the AiDKlinik Medibox interface. At the top, there is a search bar with the text 'Finden' and 'Erweiterte Suche'. To the right, patient information is displayed: 'Herr Testzugang, M.', 'Alter: -', 'Gew.: -', 'Niere: -', 'KOF: - m²'. Below the search bar, there are navigation links 'Home' and 'Zurück'. A filter bar shows 'Interaktionen (1)', 'Niereninsuffizienz (2)', 'Doppelverordn. (0)', and 'Allergie (?)'. A table lists medications with columns for 'Handelsname', 'Wirkstoffe', and 'Dosierung'. Two medications are listed: 'Risperidon HEXAL® 1 mg Filmtabletten' and 'Duloxalta® 30 mg magensaftresistente Hartkapseln'. Below the table, there is a section titled 'Potenziell klin. relevante mittelschwere Interaktion' which details the interaction between Risperidon and Duloxetine hydrochlorid. The text states: 'Duloxetin erhöht C<sub>min</sub> von Risperidon um 156 % ohne den aktiven Metaboliten 9-OH-R. zu beeinflussen. Dadurch steigt die Gesamtkonzentration um 26 %.' It also includes a 'Klinisches Management' section stating: 'Diese Interaktion ist klinisch wahrscheinlich nicht relevant.'

Abbildung 5: AiDKlinik, Medibox

Als Teil der Dosing GmbH mit Schwerpunkt Medikamentenanpassungen bei Niereninsuffizienz stellt AiDKlinik zusätzlich Informationen zu den ausgewählten Wirkstoffen bei Niereninsuffizienz bereit. Erforderliche Anpassungen und Dosisempfehlungen werden ausführlich und übersichtlich dargestellt und genauere Informationen können per Direktlink auf Dosing.de eingesehen werden (mit ausgewählter Referenzliteratur). Die Medibox erkennt außerdem potenzielle Doppelverordnungen und warnt den Nutzer bei Verordnung solcher. Ein Spezifikum von AiDKlinik ist die Möglichkeit Patientenallergien zu vermerken. So kann die Datenbank auf Korrelation von Medikamentenbestandteilen (Hilfsstoffen), wie zum Beispiel Lactose oder Sorbit mit Allergien des Patienten aufmerksam machen und die Patientensicherheit erhöhen.

Zusammenfassend kann AiDKlinik insbesondere durch die umfangreichen Informationen zu erforderlichen Dosisanpassungen und Handlungsempfehlungen bei Niereninsuffizienz im klinischen Alltag hilfreich sein. Außerdem erlaubt die Möglichkeit Laborwerte und Medikamentendosierungen einzugeben eine individuelle Anpassung an den Patienten.

Zwar bietet der direkte Zugriff auf die Fachinformation Sicherheit, Angaben zu weiterer Referenzliteratur fehlen jedoch gänzlich, was die Einordnung der

Warnhinweise erschwert. Insgesamt fallen auch Hinweise und Beschreibungen der Wechselwirkungen knapp aus. Fast schon verwirrend ist der häufige Hinweis, dass die untersuchte Wechselwirkung im klinischen Alltag wahrscheinlich nicht relevant ist. Dieser Hinweis findet sich häufig auch bei den potenziell mittelschweren Interaktionen, was die Einordnung und Relevanz des aufgestellten Ranking-Systems erschwert.

#### **2.8.4 ifap:**

Die Praxissoftware „ifap praxisCenter“ ist eine Arzneimittel- und Verordnungsdatenbank, die unter der Geschäftsführung von Frank Horche und Dr. Eckart Pech dem ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH angehört und ihren Hauptsitz in München hat.

Das Programm ist als Arzneimittel- und Verordnungssoftware hauptsächlich für medizinisches Fachpersonal konzipiert und bietet nach eigenen Angaben neben medizinischen Informationen zu allen in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln auch Informationen zu wirtschaftlichen Aspekten und weiteren Produkten, wie beispielsweise Hilfsmittel oder Phytopharmaka. Über eine umfangreiche Suchfunktion ermöglicht ifap die Arzneimittelsuche nach verschiedenen Kategorien, beispielsweise nach Wirkstoffen- oder Produkten, es ist jedoch auch eine Suche nach dem ICD-10-System möglich. Zusätzlich ist eine Suche nach beispielsweise Homöopathika, oder Arzneiprodukten möglich. Legale, oder illegale Drogen sind genauso wenig Teil der Datenbank wie Genussmittel. Als Verordnungssoftware bietet ifap auch Informationen zu wirtschaftlichen Aspekten wie Arzneimittelpreisen und ermöglicht so einen Vergleich zwischen verschiedenen Arzneimittelherstellern. Zusätzlich sind bereits in der Arzneimittelübersicht Hinweise zu günstigeren Alternativen vermerkt. Da ifap insbesondere für die tägliche Arbeit in medizinischen Praxen konzipiert ist, steht dem Nutzer eine unmittelbare Rezeptvorschau zur Verfügung. In der kostenpflichtigen Premium-Version ist der „AMTS- (Arzneimitteltherapiesicherheit) Check Therafox Pro“ enthalten, welcher gemeinsam mit der Praxissoftware in einer kostenfreien vierwöchigen Demoversion verfügbar ist.

Um den „Therafox Pro“ nutzen zu können sind vor jedem Interaktionscheck patientenspezifische Angaben notwendig, da jede Überprüfung sich grundsätzlich auf einen individuellen Patienten bezieht. Neben einer „Patienten-ID“ und einem Patientennamen ist es notwendig das Patientenalter anzugeben und optional können Geschlecht, Diagnosen (nach ICD-10) und potenzielle Allergien erfasst werden. So erstellt ifap nach jedem Interaktionscheck einen individuellen Steckbrief. Neben potenziellen Arzneimittelinteraktionen zwischen jeweils zwei Wirkstoffen werden auch patientenindividuelle Risiken mit Bezug auf die zuvor getätigten Angaben beschrieben (beispielsweise besondere Vorsicht bei Patientenalter >65 Jahre), sowie Hinweise zu kumulativen Risiken der eingeschlossenen Arzneistoffe und mögliche Doppelverordnungen.

Unter kumulative Risiken wird das jeweilige Risiko zur QT-Intervall Verlängerung mittels Legende beschrieben. Nach Auswahl des gewünschten Wirkstoffs stehen hier weitere Informationen in einer Experten- und einer Laienversion zur Verfügung.

Ähnlich verhält es sich mit den Informationen zu den Arzneimittelinteraktionen. Mit Hilfe eines farblich kodierten Ranking-Systems unterscheidet ifap zwischen vier verschiedenen „Schweregraden“ (schwer, mittel, gering und minimal), die mit den Farben Rot, Orange, Gelb und Grau gekennzeichnet sind. Durch Auswählen einer Wirkstoffkombination stehen weitere Informationen zur Verfügung, die in einer „Experten- und in einer Laienversion“ abrufbar sind. Der Laintext beinhaltet lediglich oberflächliche Angaben zur potenziellen Wechselwirkung und enthält den Hinweis den zuständigen Arzt, oder Apotheker für das weitere Procedere zu kontaktieren. Der Expertentext enthält ausführlichere Informationen mit einer kurzen Beschreibung zu Effekt, Maßnahmen (beispielsweise konkrete Empfehlungen wie EKG-Kontrollen) und zum Mechanismus (mit kurzer Beschreibung der pharmakokinetischen Effekte).

Unter „Diskussion“ finden sich kurze Auszüge klinischer, evidenzbasierter Studien, die sich thematisch mit der ausgewählten Medikation beschäftigen, jedoch nicht immer genau auf das jeweilige Wirkstoffpaar bezogen sind. „Therafox Pro“ erstellt außerdem einen automatischen Patientenhinweisbogen.

Auf diesem sind neben der verordneten Medikation zu jedem Wirkstoff Anwendungshinweise (beispielsweise zur korrekten Einnahme), Lebensmittelhinweise (bspw. zu simultanem Alkoholkonsum) und Photosensibilisierungshinweise (bspw. Vermeidung von direkter Sonneneinstrahlung) vermerkt.

In der Literaturangabe finden sich neben aktueller Fachinformationen und Rote-Hand-Briefen auch Auszüge aus aktuellen Leitlinien und Artikel aus medizinischen Fachblättern.

Zusammenfassend ist ifap gemeinsam mit dem Therafox Pro eine Arzneimitteldatenbank die insbesondere im Praxisalltag einige Vorteile bieten kann. Insbesondere die Möglichkeit Filtereinstellungen zu Patientenindividualität zu nutzen und Warnhinweise dementsprechend anzupassen scheint im Vergleich zu anderen Datenbanken fortschrittlich zu sein. Neben Hinweisen zu Arzneimittelwechselwirkungen bietet ifap umfangreiche Informationen zu wirtschaftlichen Aspekten und vereint einige Funktionen, die im klinischen Alltag zu einer positiven Arzt-Patienten-Beziehung beitragen können. Wichtig zu wissen ist, dass ifap eine Windows-Oberfläche benötigt und für Nutzer von Apple Produkten nicht verfügbar ist.

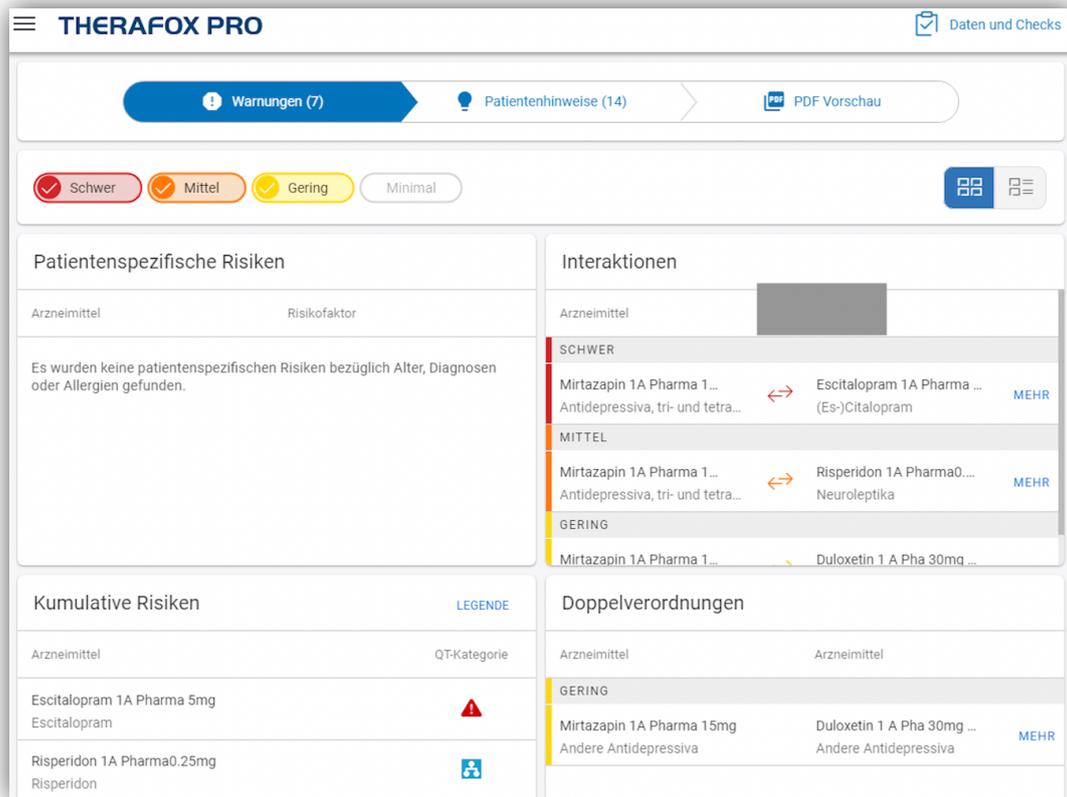


Abbildung 6: ifap, Therafox Pro

### 2.8.5 PGXperts:

PGXperts ist ein registrierter Handelsname der HGM Systems Engineering GmbH aus Fürth mit dem primären Ziel Angehörigen medizinischer Heilberufe insbesondere Informationen zu Pharmakogenetik und Genetik bereitzustellen, im Zuge dessen individuellere Medikamentenverordnungen zu ermöglichen und einen Beitrag zur Arzneimitteltherapiesicherheit zu leisten.

Nach eigenen Angaben könne PGXperts es klinischen Mitarbeitern vereinfachen „Das richtige Medikament in der richtigen Dosis für den richtigen Patienten zum richtigen Zeitpunkt“ zu verschreiben. Die Geschäftsführerin der HGM Systems Engineering GmbH ist Herna Muñoz-Galeano, die im Internetauftritt als alleinige Verantwortliche aufgeführt ist. Kostenpflichtige Lizenzen für den InteraktionsCheck können für verschiedene Laufzeiten erworben werden, zum Testen kann das Programm 21 Tage lang kostenfrei probiert werden. Neben dem InteraktionsCheck bietet PGXperts zur Einschätzung des

individuellen Interaktionsrisikos weitere, ebenfalls kostenpflichtige Möglichkeiten. Mit „PerforM“ soll durch Einsendung einer Blutprobe die eigene genetische Veranlagung zu Interaktionsrisiken untersucht werden und mit „PGxProfil“ könne ein persönliches pharmakogenetisches Profil erstellt werden, welches sämtliche Informationen zu den individuellen pharmakogenetischen Merkmalen beinhaltet.

Der „Interaktionscheck“, der auch als Applikation heruntergeladen werden kann, bietet neben Informationen zu Wechselwirkungen zwischen zwei Arzneimitteln auch Auskunft zu Interaktionen von Arzneimitteln mit Genen und Nahrungsmitteln. Arzneistoffe können bei verfügbarem Handscanner eingescannt werden, oder über Handel – oder Wirkstoffname gesucht werden. Zusätzlich besteht die Möglichkeit auch nach Nahrungs-/Genussmitteln und Pharmakogenetik zu suchen. Die Anzahl der eingegebenen Arzneimittel ist beliebig. Das Programm vermag lediglich Wechselwirkungen zwischen jeweils zwei Medikamenten auszugeben. PGXperts nutzt ein dreistufiges Ranking-System, basierend auf der aktuellen Fachinformation und ausgewählter, klinischer Referenzliteratur, zur Einordnung der jeweiligen Interaktion und unterscheidet zwischen „schwerer, mittelschwerer und leichter Interaktion“. Gleiches Ranking-System wird auch für die Kategorien „Arzneimittel – Gene“ und „Arzneimittel – Lebensmittel“ verwendet.

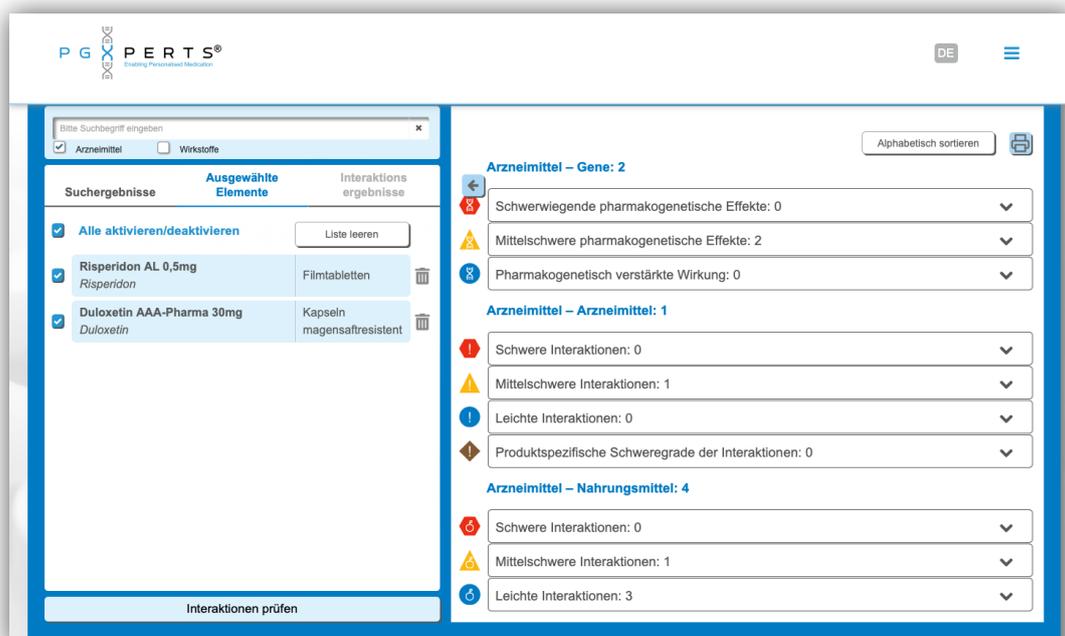


Abbildung 7: PGXperts, Interaktionscheck

Durch Auswahl des jeweiligen Interaktionspaars generiert PGXperts weitere Informationen, die in die Kategorien „Maßnahmen“, „Pharmakologischer Effekt“ und „Mechanismus“ unterteilt werden. Vorher wird die ausgegebene Interaktion lediglich sehr kurz beschrieben (beispielsweise mit Hilfe weniger Wörter oder eines kurzen Satzes, wie „Verstärkte Wirkung“). Möchte der Nutzer umfangreichere Informationen und Beschreibungen erhalten, geschieht dieses über Auswahl der oben genannten Unterkategorien. Unter der Kategorie „Maßnahmen“ sind klinische Empfehlungen aufgeführt, die zur Risikominimierung führen sollen (beispielsweise angepasste Dosierungen, hier jedoch ohne konkrete Angaben). Weiter werden mit Hilfe der nächsten zwei Unterkategorien Informationen zu gegenseitigen pharmakologischen Effekten und dementsprechend möglichen Nebenwirkungen generiert, sowie zum biochemischen Interaktionsmechanismus (beispielsweise Erläuterungen Enzymen, die an der Verstoffwechslung beteiligt sind). Im „Interaktionscheck“ sind umfangreiche Quellenangaben integriert, die neben der aktuellsten Fachinformation auch viele verschiedene Artikel und klinische Studien aus medizinischen und pharmakologischen Fachzeitschriften umfassen. Regelmäßig enthalten sind hierbei Quellen, deren Veröffentlichung höchstens fünf Jahre her ist und die somit als ausgesprochen aktuell gelten. Unter der Kategorie „Arzneimittel-Gene“ werden Interaktionen zwischen Wirkstoffen und Genen beschrieben. Adressiert werden Patienten, die über einen von der Norm abweichenden Stoffwechsel verfügen (beispielsweise veränderter CYP2D6-Metabolismus), weshalb abweichende Plasmakonzentrationen verschiedener Wirkstoffe vorliegen können. Unter „Arzneimittel – Nahrungsmittel“ werden mögliche Interaktionen zwischen Arzneimitteln und anderen Stoffen, wie beispielsweise Lebensmitteln, Rauchen, oder Alkohol angegeben. Diese Informationen beziehen sich, wie auch die Kategorie „Arzneimittel – Gene“ immer nur auf einen Wirkstoff und nicht auf die jeweilige Wirkstoffkombination.

Zusammenfassend bietet PGXperts einen umfassenden Interaktionscheck, der sich insbesondere durch die umfassende und aktuelle Literatur, sowie durch Übersichtlichkeit und Informationen zu Pharmakogenetik und Nahrungsmitteln auszeichnet.

## 2.8.6 PSIAC

PSIAC ist eine Datenbank zur Abfrage von Arzneimittelinteraktionen, die sich insbesondere an medizinisch tätiges Fachpersonal wendet.

Nach eigenen Angaben seien mehr als 80.000 Wirkstoffkombinationen im „Medikationscheck“ integriert, von denen über 18.000 auf klinische Relevanz hin überprüft wurden.

PSIAC, aktuell vertreten von den Geschäftsführern Dr. Ulrich Vest, Dr. Niels Peter Thomas und Volker Böing, wurde von der Arbeitsgruppe Hiemke, Eckermann, Haen, Dobmeier, Köstlbacher und Haas begründet. Inhaltlich verantwortlich ist der in Heidelberg ansässige medizinische Fachbuchverlag Springer (Springer-Verlag GmbH, Heidelberg). PSIAC bietet Angehörigen medizinischer Fachberufe Einzel – oder Mehrplatzlizenzen an, die jahresweise kostenpflichtig erworben werden können und dann auch als Applikation verfügbar sind. Zum Testen steht eine kostenfreie 14-tägig gültige Probelizenz zur Verfügung. Neben beliebig vielen Wirkstoff- und Handelsnamen können auch Genuss- Rausch- und Lebensmittel in den Medikationscheck eingegeben und auf potenzielle Wechselwirkungen mit Arzneimitteln überprüft werden. Das Bewertungssystem ist umfangreich und umfasst insgesamt acht Stufen, die aufgrund der aktuellen Fachliteratur und wissenschaftlicher Artikel erstellt wurden.

1. Etablierte Kombination
2. Sinnlose Kombination
3. Unkritische Kombination
4. Kombination ohne bisher bekanntes Interaktionsrisiko
5. Interaktion zu erwarten, jedoch bislang keine evidenzbasierten Daten zur klinischen Relevanz
6. Kritische Kombination bei Risikopatienten
7. Kombination mit erhöhtem Risiko einer Interaktions-UAW
8. Cave, Kombination mit Risiko einer schwerwiegenden Interaktions-UAW

Die Arzneimittelwechselwirkungen werden über Kurzbeschreibungen zu Effekt, Mechanismus, Bewertung und Vorgehensweise näher eingeordnet. Besonders scheint hier die Bewertung, die sich der zuvor diskutierten Kriterien

zu evidenzbasierter Medizin bedient. So werden Ergebnisse aus „in vitro-oder Tiermodellstudien“ als nicht ausreichend evidenzbasiert bewertet. Die jeweilige Interaktion wird zwar erfasst, jedoch gleichzeitig auch mit dem Hinweis versehen, dass die Kombination nach aktuellem Kenntnisstand ohne Risiko angewandt werden kann.

Suchergebnis

für **Duloxetin** und **Risperidon**.

(1) Interaktionen wurden gefunden, davon:

- KOMBINATION MIT ERHÖHEM RISIKO EINER INTERAKTIONS-UAW (1)

Interaktionen | Pharmakokinetik / Stoffwechselwege | Pharmakodynamik | Doppelverordnungen

■ KOMBINATION MIT ERHÖHEM RISIKO EINER INTERAKTIONS-UAW (1)

▼ Duloxetin ↔ Risperidon

Interaktionen drucken | Auf eigener Seite öffnen | Stoffeigenschaften von Duloxetin | Stoffeigenschaften von Risperidon

**Effekt**

Wirkverstärkung von Risperidon und erhöhtes Risiko des Auftretens von unerwünschten Wirkungen. Risperidon kann off-label zur Augmentation bei (v.a. wahnhafter) Depression eingesetzt werden, jedoch im Verlauf auch selbst depressiogen wirken. Duloxetin könnte bei Negativsymptomatik im Rahmen einer schizophrenen Psychose wirksam sein. Erhöhtes Risiko für gleichsinnige unerwünschte Wirkungen wie EPMS, Hyperprolaktinämie, sexuelle Funktionsstörungen, SIADH, Mundtrockenheit, gastrointestinale Störungen, Bradykardie, Hypotension, Sehstörungen, Hyperglykämie.

**Mechanismus**

Duloxetin hemmt klinisch relevant CYP2D6 und damit den Abbau von Risperidon. Es ist daher mit einem Anstieg des Spiegels und der Wirkung von Risperidon zu rechnen. Risperidon kann via D2-Rezeptor-Blockade depressiogen wirken. Das Risiko für EPMS ist bei Patienten mit affektiven Störungen erhöht, auch SSRI und duale Substanzen wie Duloxetin können EPMS auslösen durch indirekt antidopaminerge Wirkung. Der antidopaminerge Effekt beider Substanzen kann zur Entwicklung einer Hyperprolaktinämie führen. Additives Auftreten sonstiger pharmakodynamisch gleichsinniger Wirkungen möglich.

**Bewertung** ⓘ

**Kombination mit erhöhtem Risiko einer Interaktions-UAW.** ⓘ

**Vorgehensweise**

Kombination unter Kontrolle der Blutspiegel von Duloxetin und Risperidon, ggf. Dosisanpassung. Klinische Kontrolle bzgl. neurologischer und psychischer unerwünschter Wirkungen. Risperidon kommt häufig bei wahnhafter Depression zum Einsatz (off-label-use!), sollte aber im Verlauf nach Abklingen der psychotischen Symptomatik dann wieder abgesetzt werden, da es durch die D2-Rezeptorblockade selbst depressiogen wirken kann. Kontrolle bzgl. Hyperprolaktinämie klinisch und laborchemisch sowie Elektrolyt- und Blutzuckerkontrollen.

▼ Literatur

Abbildung 8: PSIAC, Wechselwirkungen

In PSIAC finden sich neben den grundlegenden Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen auch Illustrationen zur Pharmakokinetik mit Angaben zu den wichtigsten Abbauwegen des jeweiligen Arzneimittelpaars, gegenseitiger Beeinflussung und klinischer Relevanz. Die wichtigsten Stoffwechselwege sind tabellarisch dargestellt, was eine rasche

Übersicht ermöglicht. Auch hier findet sich ein umfangreiches Literaturverzeichnis mit Angabe evidenzbasierter Artikel und teilweise sehr aktuellen (höchstens fünf Jahre alten) Studien.

Suchergebnis

für Duloxetin, Levetiracetam und Risperidon.

(3) Interaktionen wurden gefunden, davon:

- KOMBINATION MIT ERHÖHTEM RISIKO EINER INTERAKTIONS-UAW (2)
- INTERAKTION ZU ERWARTEN, JEDOCH BISLANG KEINE EVIDENZBASIERTEN DATEN ZUR KLINISCHEN RELEVANZ (1)

Interaktionen	Pharmakokinetik / Stoffwechselwege										Pharmakodynamik			Doppelverordnungen	
	Niere	CYP										UGT	Pgp	NAT	
		1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5					
Duloxetin		•						• ↗							
Levetiracetam	•											•			
Risperidon	•							• ↗		•		•			

• Substrat    ↗ Hemmung    ↘ Induktion    • klinisch relevant    • Hauptweg

Wenn die Liste der kombinierten Arzneistoffe einen klinisch relevanten Enzym-Inhibitor oder -Induktor ("perpetrator drug") enthält (gelb markiert), sollte geprüft werden, ob die Liste auch Arzneistoffe enthält, die Substrat des gehemmten oder induzierten Enzyms sind („victim drugs“). Falls ja, besteht ein Risiko für eine pharmakokinetische Wechselwirkung, insbesondere wenn das gehemmte Enzym Hauptweg (grün markiert) des Stoffwechselweges ist. Es sollte dann geprüft werden, ob eine Dosisanpassung (bevorzugt geleitet durch eine Wirkstoffkonzentrationsbestimmung) oder eine Änderung der Medikation notwendig ist, um das Risiko einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) zu vermeiden.

▶ Literaturangaben zu den Stoffwechselwegen  
 ▶ Weitere Informationen zur Stoffwechselwegetabelle

Abbildung 9: PSIAC, Pharmakokinetik/Stoffwechselwege

Unter Pharmakodynamik wird das jeweilige Risiko der ausgewählten Wirkstoffe für ZNS-depressive Effekte, Torsade de pointes / QTc-Zeit-Verlängerungen und eine serotonerge Wirkung angegeben, welches ebenfalls einen Einfluss auf die jeweilig angegebenen Wechselwirkungen hat. Werden beispielsweise zwei Wirkstoffe mit hohen ZNS-depressiven Effekten eingestuft, so wertet PSIAC diese Kombination als kontraindiziert (Stufe 9: Cave, Kombination mit Risiko einer schwerwiegenden Interaktions-UAW). Wie zuvor bietet PSIAC hier erneut ein umfangreiches Literaturverzeichnis an. Unter „Doppelverordnungen“ werden Hinweise auf die Verordnung von möglichen Wirkstoffderivaten gegeben.

Zusammenfassend bietet PSIAC einen umfangreichen Wechselwirkungscheck, der insbesondere durch umfassende Literaturangaben und übersichtlichen Informationen zu Pharmakodynamik und Pharmakokinetik punkten kann.

Unübersichtlich erscheint das Ranking-System, welches aus insgesamt acht Stufen besteht und dem Nutzer die rasche Einordnung einer potenziellen Wechselwirkung erschweren kann. Häufig erscheint außerdem die Warnmeldung, dass eine Wirkstoffkombination eine kritische Kombination bei Risikopatienten darstellen kann. PSIAC verzichtet jedoch auf die Definition eines „Risikopatienten“, weshalb die klinische Relevanz dieser Warnmeldung mitunter schwer einzuordnen sein kann.

### **2.8.7 mediQ**

mediQ ist ein internetbasiertes Interaktionsprogramm, welches als Teil der psychiatrischen Dienste Aargau AG für eine „rasche Einschätzung möglicher Risiken von Kombinationstherapien“ wirbt.

Entwickelt wurde mediQ von einem aus Ärzten und Apothekern bestehendem Expertenteam. Das Programm ist kostenpflichtig, es können Lizenzen verschiedener Art erworben werden. Zum Testen steht eine 15-tägig gültige Probelizenz zur Verfügung. Die Datenbank richtet sich an medizinisches Fachpersonal wie Ärzte, Apotheker und Pflegefachkräfte. Laut eigenen Angaben sind ca. 52000 Arzneimittelkombinationen, 2500 Wirkstoffe und 6000 Medikamente in der Datenbank enthalten und Aktualisierungen erfolgen regelmäßig. Neben Arzneimitteln, die nach Handels- und Wirkstoffnamen gesucht werden können, sind auch Phytopharmaka, Nahrungs- und Genussmittel, sowie genetische Polymorphismen und Informationen zu Pharmakokinetik in der Datenbank enthalten. Praktisch ist die Möglichkeit auch nach Interaktionen zwischen Wirkstoffen und beispielsweise Lebensweisen, wie akutem oder chronischem Alkoholkonsum, zu suchen.

Die enthaltenen Ergebnisse stützen sich auf die aktuelle Fachinformation und publizierten, wissenschaftlichen Artikeln. mediQ bietet dem Nutzer neben einem umfangreichen Internetauftritt die Möglichkeit zur direkten Kontaktaufnahme (via Telefon, oder E-Mail) mit dem Expertenteam, um beispielsweise Fragen zu Arzneimitteln, oder Risiken bestehender Wirkstoffkombinationen im individuellen Kontakt besprechen zu

können.

Eine Besonderheit des integrierten Interaktions-Checks ist die direkte Möglichkeit nach genetischen Polymorphismen zu suchen. mediQ arbeitet mit einem farblich kodierten Ranking-Systems, welches die Einordnung einer Wechselwirkung erleichtert. Einem logischen Konzept folgend sind hohe Interaktionen rot markiert, durchschnittliche Interaktionen orange, geringe Interaktionen gelb und keine Interaktionen werden grau darstellt. Zusätzlich gibt es die Bewertung „unübliche Kombination“, welche durch ein kleines „U“ gekennzeichnet ist.

Suche nach Wirkstoff, Medikamenten, Genetik

duloxetine risperidon

Interaktions-Check

Kombination: Suchresultate

	duloxetine
N L Q K risperidon	■■■

Total ■■■ :1

N = Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz  
L = Dosisanpassung bei Leberinsuffizienz  
Q = QT-Zeit-Verlängerung  
K = Krampfschwelensenkung  
△ = Keine Daten erfasst, Anfrage starten

U Unübliche Kombination  
■■■ Hohe Interaktion  
■■■ Durchschnittliche Interaktion  
■■■ Geringe Interaktion  
■ Keine Interaktion

Alle verknüpften Kommentare zu Kombinationen

IA-Stärke	Kommentar	Betr. Wirkstoffe	Genetik	Aktualisiert
■■■	<b>Duloxetin   Risperidon</b> Duloxetin hemmt teilweise den Abbau von Risperidon, was die Risperidonkonzentration erhöhen kann. Da aber auch der Metabolit 9-OH-Risperidon aktiv ist, ist die klinische Bedeutung weniger ausgeprägt. Möglicherweise vermehrt oder verstärkt gemeinsame UAW (z.B. Sedierung, Mundtrockenheit, Obstipation, Hyperprolaktinämie, verschwommens Sehen u.a.m.) und Risikoerhöhung für extrapyramidale Störungen. Blutzuckerkontrollen werden empfohlen, da es unter beiden Medikamenten zu Hyperglykämien kommen kann. Unter beiden Medikamenten wurden selten inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons berichtet.	duloxetine risperidon		21.05.2014

Abbildung 10: mediQ, Interaktions-Check

Zusätzlich findet sich auf mediQ eine Legende, die die eingegebene Medikation mit kleinen Symbolen genauer beschreibt. Berücksichtigt werden hier Dosisanpassungen bei Nieren- oder Leberinsuffizienz, sowie QT-Zeit-Verlängerungen, oder Krampfschwelensenkung.

Eine Besonderheit von mediQ ist die unmittelbare Angabe von CYP450-Interaktionen, sowie eine übersichtliche Darstellung der wichtigsten

Transportwege und Einflüssen auf das Neurotransmittersystem. mediQ arbeitet mit evidenzbasierten Artikeln, die als Referenz angegeben werden. Insbesondere bei „niedrigen Interaktionen“ fehlt die Angabe von Referenzen jedoch teilweise, was zu Unsicherheiten führen kann. Hier schätzt mediQ die jeweilige Interaktion jedoch automatisch, aufgrund von pharmakokinetischen Eigenschaften ein und die Quellenangaben für die jeweiligen Stoffwechselwege können nachgeschlagen werden.

Zusammenfassend bietet mediQ eine umfangreiche Arzneimitteldatenbank, die insbesondere durch umfangreiche Informationen zu Pharmakodynamik- und Kinetik herausstechen kann, sowie durch die Integration genetischer Polymorphismen.

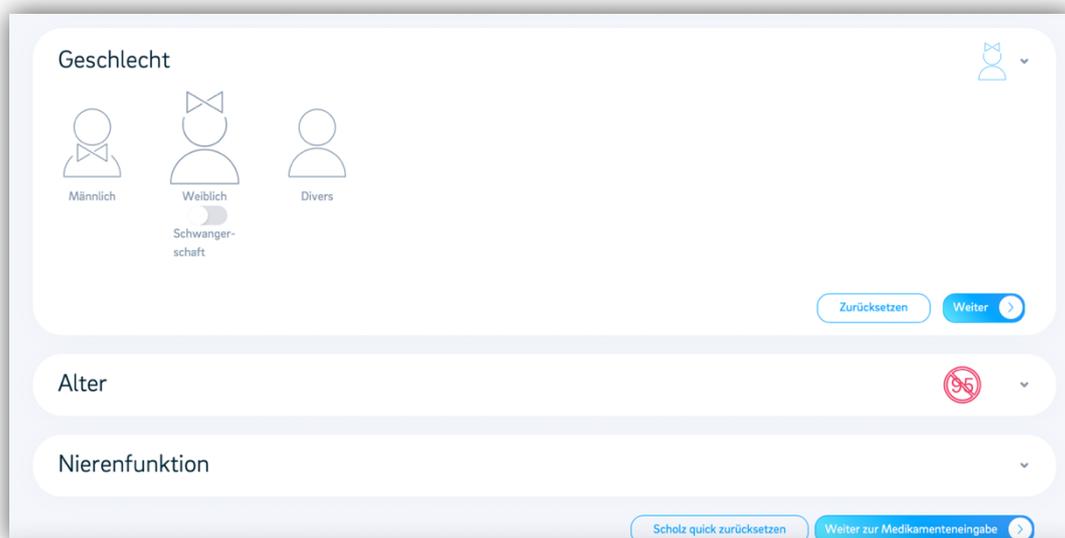
### **2.8.8 Scholz online**

Das Produkt „Scholz online“ ist als Medizinprodukt der Klasse I lizenziert und richtet sich ausschließlich an medizinisches Fachpersonal.

Geschäftsführer ist Dr. Benjamin Wessinger und das Produkt gehört der wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart an, mit Hauptsitz in Stuttgart. Nach eigenen Angaben soll Scholz Online als „Informations- und Entscheidungsunterstützungs-Software“ im Gesundheitswesen dienen und einen Beitrag zur Arzneimitteltherapiesicherheit leisten. Das Programm ist kostenpflichtig und per Abonnement erhältlich, eine kostenlose Probeversion kann für 10 Tage getestet werden. Im Gegensatz zu zuvor diskutierten Datenbanken ermöglicht Scholz online nützliche Filtereinstellungen zu Patientenindividualität und zur Vermeidung von „Over Alerting“. Über „ScholzQuick“ lässt sich ein mit Barcode versehener Medikationsplan in die Datenbank einpflegen. Über „ScholzAmts“ können neue Patienten in die Datenbank aufgenommen werden, entweder manuell oder über den gescannten Medikationsplan und über die Patientenverwaltung können die angelegten Patienten eingesehen und verwaltet werden. Bevor die Medikationsanalyse gestartet wird, können über „ScholzQuick“ optional Filtereinstellungen zur Patientenindividualität ausgewählt werden, welches neben ScholzOnline nur die Datenbanken von AidKlinik und ifap können.

Optional können neben Alter und Geschlecht auch eine bestehende Schwangerschaft, sowie das Vorliegen einer Niereninsuffizienz mit Einteilung in Stadium 1-5 ausgewählt werden. Über „ScholzAmts“ können umfassendere Angaben zum Patienten gespeichert und in einem individuellen Patientenprofil angelegt werden. Hierzu gehören allgemeine Informationen wie behandelnde Ärzte, Krankenkasse und Datenschutz- und Einverständniserklärungen. So entsteht eine moderne Kartei-Datenbank mit der die Verwaltung von Patientendaten einfach und übersichtlich gelingt. Änderungen können einfach vorgenommen werden und insbesondere im Klinik- oder Praxisalltag kann ein solches Programm die Arbeitsabläufe sicher verbessern.

Über die Suchfunktion, genannt „Risikokontrolle“, ist eine Suche nach Handels-, oder Wirkstoffnamen und Pharmazentralnummer (PZN) möglich. Die Datenbank ist primär auf die Interaktionsprüfung zwischen zwei Arzneimitteln ausgelegt. Zusätzlich ist Alkohol in der Suchfunktion erfasst, nach weiteren Genuss-/Rauschmitteln oder pharmakogenetischen Kriterien kann jedoch nicht explizit gesucht werden.



The screenshot shows a user interface for patient filter settings. At the top, the 'Geschlecht' (Gender) section is active, displaying three options: 'Männlich' (Male) with a male icon, 'Weiblich' (Female) with a female icon and a 'Schwangerschaft' (Pregnancy) sub-option, and 'Divers' (Other) with a person icon. A DNA helix icon is visible in the top right corner of this section. Below the gender options are two buttons: 'Zurücksetzen' (Reset) and 'Weiter' (Next). The 'Alter' (Age) section is partially visible below, showing a red 'no' symbol and a dropdown arrow. The 'Nierenfunktion' (Kidney function) section is also partially visible. At the bottom of the interface, there are two buttons: 'Scholz quick zurücksetzen' (Scholz quick reset) and 'Weiter zur Medikamenteneingabe' (Next to medication input).

Abbildung 11: Scholz online, Filtereinstellung zur Patientenindividualität

Über die Suchfunktion kann eine beliebige Anzahl von Medikamenten über den Wirkstoff-, Handelsnamen, oder die Pharmazentralnummer auf potenzielle Wechselwirkungen überprüft werden.

Die Einordnung der Wechselwirkung erfolgt über ein vierstufiges und farblich kodiertes Rankingsystem:

- Rot: Gefährliche Relevanz
- Orange: Bedeutsame Relevanz
- Grün: Geringwertige Relevanz und
- Grau: Unklare Relevanz.

Neben der Relevanz wird die Häufigkeit mit Stichworten wie gelegentlich, möglich und wahrscheinlich beschrieben. Die Datenbank gibt zunächst lediglich eine kurze Beschreibung zu möglichen Folgen der gewählten Medikamentenkombination und eine knappe klinische Handlungsempfehlung. Scholz online ermöglicht ebenfalls als eine von nur zwei Datenbanken eine Filtereinstellung zwecks „Over Alerting“. Einfach können „Klinisch irrelevante Ergebnisse“ ausgeblendet werden. Zusätzlich kann der Nutzer über einen „Risikoprotokoll Filter“ auswählen, welche Ergebnisse angezeigt werden sollen. Ausgewählt werden kann nach Relevanz, Häufigkeit, Plasmaspiegelveränderung und Nebenwirkung. Zusätzlich kann sich der Nutzer eigene Notizen zur ausgewählten Kombination abspeichern.

Ausführlichere Informationen zur jeweiligen Wechselwirkung können zwar abgerufen werden, diese bestehen jedoch aus allgemeinen Informationen zu häufigen Arzneimittelinteraktionen, wie zum Beispiel Herzrhythmusstörungen und sind nicht immer auf die eingegebene Medikation abgestimmt. Zu jedem Medikament können außerdem Nebenwirkungen und Kontraindikation abgerufen werden.

Scholz Online generiert zwar auch Informationen zu Plasmaspiegelveränderungen, hier gibt es jedoch nur allgemeine Hinweise und keine ausführlicheren Erklärungen, oder Einordnungen, sodass der Hinweis keine verwertbaren neuen Informationen liefert.

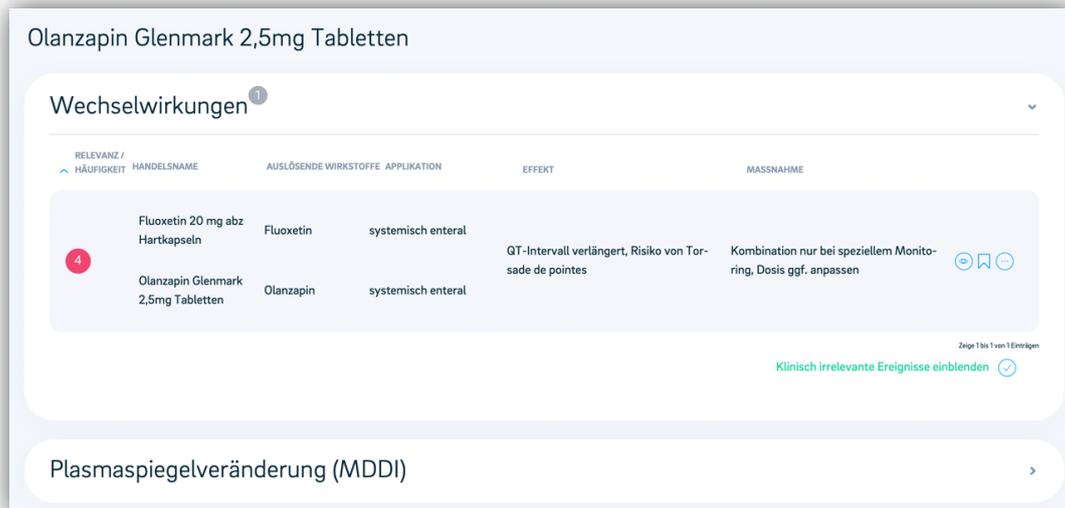


Abbildung 12: Scholz online, Wechselwirkungen

Eine Besonderheit von Scholz Online ist die Einbeziehung von bis zu drei Wirkstoffen in die jeweilige Wechselwirkungsanalyse. Alle anderen Datenbanken ermöglichen lediglich eine Analyse zwischen zwei Wirkstoffen und können potenzielle Wechselwirkungen, die aufgrund einer dreifachen Kombination entstehen, nicht einordnen. Irritierend ist die fehlende Angabe von Referenzen. Zu jedem Medikament ist eine direkte Verknüpfung zur Fachinformation angegeben, weitere Quellenangaben existieren jedoch nicht. Dementsprechend bleibt auch der Interaktionscheck ohne Angabe von Referenzliteratur.

Zusammenfassend sticht Scholz online insbesondere durch die Möglichkeiten zur Filtereinstellung zwecks Patientenindividualität und Over Alerting positiv heraus.

Mangelhaft sind jedoch die fehlenden Angaben zur Referenzliteratur, was das Vertrauen in die Sicherheit der Datenbank höchstwahrscheinlich schmälern wird.

## 2.9 Digitale Hilfsmittel medizinischer Laien

In Zeiten des „informierten Patienten“ weiß man, dass auch Patienten immer häufiger digitale Medien nutzen, um sich über Gesundheitsthemen und Arzneimittel zu belezen.

Laut statistischem Bundesamt suchten im Jahr 2015 rund 70% aller Nutzer im Internet, um sich über Themen wie Gesundheit, Krankheit und Verletzung zu informieren <sup>85</sup>

Diverse Datenbanken sind nicht kostenpflichtig und daher für jeden Einzelnen einfach verfügbar.

Die angebotenen „Interaktions- oder Wechselwirkungschecks“ sind häufig Teil von kostenlosen Portalen, die sich hauptsächlich auf die Information medizinischer Laien spezialisiert haben, wie es beispielsweise bei „apothekenumschau.de“ der Fall ist. Teilweise bieten auch Online-Apotheken, deren Hauptaufgabe der online Vertrieb von rezeptfreien und auch rezeptpflichtigen Medikamenten ist, einen frei verfügbaren „Wechselwirkungs-Check“ an, über welchen die geprüfte Medikation in einem nächsten Schritt gleich nach Hause bestellt werden kann.

### **2.9.1 drugs.com**

drugs.com ist eine englischsprachige, kostenlose Website, die neben umfangreicher Aufklärung und Neuigkeiten zu Themen wie Gesundheit und Krankheit hauptsächlich umfassende Informationen zu Arzneimitteln und damit verbunden auch einen kostenfreien „Interaktionscheck“ anbietet. Zusätzlich bietet die Website eine kostenfreie Applikation („App“), die Nutzer beispielsweise auf ihrem Smartphone speichern und somit jederzeit Informationen aufrufen können.

drugs.com wird hauptsächlich im US-amerikanischen Raum verwendet, ist grundsätzlich auch für den US-amerikanischen Markt konzipiert und gehört zu „Drugsite Limited“, einem Treuhänder von „Drugsite Trust“. drugs.com wird aus Dallas, Texas geführt und aktualisiert. Drugsite Limited ist wiederum eine neuseeländische Firma, die im Jahre 2001 von zwei neuseeländischen Pharmazeuten (Karen Anne und Phillip James Thornton) gegründet wurde.

Anne und Thornton sind auch heute noch Inhaber von Drugsite Limited und haben ihren Hauptsitz im neuseeländischen Auckland. Die Website drugs.com bedient sich bezüglich ihrer Informationen zu Medikamenten diverser, voneinander unabhängiger Quellen, wie beispielsweise

der „American Society of Health-System Pharmacists, Cerner Multum und IBM Watson Micromedex“.

Laut eigenen Angaben werden alle Informationen sorgsam überprüft und reevaluiert bevor eine Veröffentlichung erfolgt. Die Website finanziert sich über Werbeschaltungen die allgegenwärtig sind, jedoch ausnahmslos als solche gekennzeichnet werden. drugs.com wirbt mit umfangreichen Informationen zu über 24.000 Medikamenten, warnt jedoch gleichzeitig, dass sie als reine „Informationsgeber“ agieren wollen, welches die Konsultation oder Rücksprache mit dem zuständigen Arzt oder Apotheker nicht ersetzt<sup>121</sup>. drugs.com ist eine umfangreiche Website, die neben einem kostenfreien „Interaktionscheck“ viele andere Möglichkeiten zur eigenständigen Information bietet.

Zu den Vorteilen der Website gehört der sogenannte „Medikationsfinder“, der mit Hilfe weniger, einfacher Angaben wie beispielsweise der Farbe des eingenommenen Medikaments oder dem Aufdruck auf der jeweiligen Tablette eine Medikamentensuche ermöglicht.

## Pill Identifier

### Search by imprint, shape or color

Use the pill finder to identify medications by visual appearance or medicine name. All fields are optional.

**Tip:** Search for the **imprint first**, then refine by color and/or shape if you have too many results.

**Pill Imprint**

**Color (optional)**

**Shape (optional)**

**Search**

Enter the letters or numbers from your pill

Example  **FOR THIS TABLET YOU WOULD ENTER 9 3 5510**

SIDE A SIDE B

**HINT:** To get more results, enter an imprint only. To further expand your search, try entering only part of your imprint.

### How to identify a pill using the Pill Identifier?

1. Enter the imprint code that appears on the pill. Example: **L484**
2. Select the the pill color (optional).

Abbildung 13: drugs.com, Pill Identifier

Als Website, die hauptsächlich für US-Amerikaner gebaut ist, bietet drugs.com eine Rabattkarte für verschreibungspflichtige Medikamente, die mit Ersparnissen von bis zu 80% beworben wird. Die Karte kann einfach heruntergeladen werden und soll Patienten den Erwerb von Medikamenten, die beispielsweise nicht von der Versicherung übernommen werden, vergünstigen. Der „Interaktionscheck“ erlaubt eine Medikamentensuche nach Wirkstoff. Eine genauere Eingrenzung, oder Angaben zu Hersteller und Stärke sind nicht notwendig.

Auch potenzielle Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen werden bei Eingabe eines einzelnen Medikaments bereits angegeben. Sucht man beispielsweise nach dem Wirkstoff Citalopram findet drugs.com über 680 Medikamente, die potenziell mit Citalopram interagieren könnten. Neben Informationen zu Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen finden sich automatisch Hinweise zu möglichen Interaktionen mit Lebensmitteln und Alkohol.

In einem kurzen Steckbrief werden außerdem allgemeine Informationen zum gesuchten Medikament erläutert, zum Beispiel Verschreibungspflichtigkeit und Daten zu Schwangerschaft und Stillzeit. Informationen sind einerseits in einer Version für Laien und andererseits in einer Version für medizinisch vorgebildete Nutzer erhältlich. Die Informationen für die „Professionals“ sind zum einen ausführlicher, zum anderen durch Quellenangaben gekennzeichnet. Die Referenzangaben sind umfangreich und bestehen aus der aktuellen Fachinformation und wissenschaftlichen Artikeln.

**Drug Interaction Report**

3 potential interactions found for the following 2 drugs:

- citalopram
- metoprolol

[Add another drug](#)

**Consumer** Professional

Major (0)  Moderate (1)  Minor (0)  Food (2)  Therapeutic Duplication (0)

### Interactions between your drugs

**Moderate** metoprolol ↔ citalopram  
Applies to: metoprolol, citalopram

Using **metoprolol** together with **citalopram** may increase the effects of metoprolol. Contact your doctor if you experience uneven heartbeats, shortness of breath, bluish-colored fingernails, **dizziness**, weakness, fainting, or seizure (convulsions). If your doctor does prescribe these medications together, you may need a dose adjustment or special test to safely use both medications. It is important to tell your doctor about all other medications you use, including **vitamins** and herbs. Do not stop using any medications without first talking to your doctor.

[Switch to professional interaction data](#)

### Drug and food interactions

Abbildung 14: drugs.com, Interactions between your drugs

Die verwendete Klassifikation zur Einordnung der jeweiligen Interaktion unterscheidet zwischen vier verschiedenen „Schweregraden“ und ist farblich gekennzeichnet, was die Einordnung auch für medizinische Laien vereinfacht.

- „Major“ – rot: Unter dieser Kategorie versteht drugs.com die höchste Warnstufe, die als „klinisch hoch signifikant“ eingeordnet wird. Die Medikamenteninteraktion sollte vermieden werden und das Risiko der Kombination überwiege dem klinischen Nutzen.
- „Moderate“ – orange: Diese Warnmeldung wird als „moderat klinisch signifikant“ eingeordnet. Eine Kombination sollte in der Regel vermieden werden, oder nur unter besonderen Umständen verwendet werden.
- „Minor“ – gelb: Unter „minor“ werden wenig klinisch signifikante Interaktionen verstanden. Laut drugs.com wird empfohlen eine Alternativmedikation in Betracht zu ziehen, oder einen sogenannten „Überwachungsplan“ zu erstellen, der jedoch nicht weiter ausgeführt wird.
- „Unknown“ – grau: In dieser Kategorie fehlen Informationen zu klinisch relevanten Medikamenteninteraktionen.

Eine moderne Möglichkeit für Patienten bietet ein automatisch generierter „QR-Code“, der durch Scannen eine direkte, digitale Weiterleitung an weitere Personen (beispielsweise Ärzte) ermöglicht. In Zeiten der Digitalisierung scheint diese Möglichkeit eine für Nutzer attraktive Zusatzoption zu sein.

Zusammenfassend bietet drugs.com umfangreiche, auch für Laien verständliche Informationen, hauptsächlich für medizinische Laien. Da die Website jedoch hauptsächlich für den amerikanischen Markt konzipiert ist, fehlen viele in Deutschland gebräuchliche, insbesondere psychiatrische Medikamente (beispielsweise niederpotente Neuroleptika, wie Pipamperon), sodass der Nutzen für den deutschen Markt eingeschränkt ist.

## **2.9.2 DocMorris**

DocMorris ist eine im Jahr 2000 von Apotheker Jaques Vaterval und Informatiker Ralf Däinghaus gegründete Versandapotheke, die mittlerweile der größte Anbieter Europas dieser Art ist.

Hauptsächlich ist DocMorris eine moderne und einfache Möglichkeit Medikamente online zu bestellen und sich per Versandhandel nach Hause liefern zu lassen. DocMorris wirbt mit kostenfreiem Versand ab einem Mindestbestellwert von 19 Euro, oder durch Einlösen eines Rezepts. Aktuell gibt es zwei Möglichkeiten, um ein rezeptpflichtiges Medikament über die Website zu

bestellen.

Zur Digitalisierung im Gesundheitswesen gehört auch das Ausstellen elektronischer Rezepte. Auf docmorris.de werden sogenannte „e-Rezepte“ beworben und die Einlösung ist per Scannen des QR-Codes bereits möglich. Apotheken sind seit dem 01.09.2022 verpflichtet elektronische Rezepte einlösen zu können.

Eine flächenhafte Einführung in medizinische Praxen soll schrittweise erfolgen, wird voraussichtlich jedoch noch einige Jahren dauern, da Arztpraxen im Gegensatz zu Apotheken (noch) nicht zur Ausstellung verpflichtet sind<sup>122</sup>. Alternativ kann der Kunde das Rezept per Post an DocMorris senden. DocMorris steht unter der Leitung von Walter Hess (Vorsitz), Bernd Gschaider, Dr. Ulrich Thomé und Michael Veigel. Als verantwortliche Apothekerin ist Fr. Sonja Thüllen eingetragen. Die Firma wurde 2000 im niederländischen Landgraaf gegründet, ist vier Jahre später ins niederländische Heerlen umgezogen und bezieht seit 2005 den deutsch-niederländischen Gewerbepark Avantis in Heerlen und Aachen.

Weitere Informationen zu eigener Historie stellt DocMorris ausführlich über eine eigene „Timeline“ dar.

In dieser Historie ist einfach nachzulesen, wie DocMorris seit Gründung insbesondere Digitalisierung nutzt, um Neukunden zu gewinnen. Beispielsweise wurde 2014 eine „Live Beratung“ eingeführt, die es Kunden ermöglicht sich in Echtzeit von Apothekern via „Live Chat“ beraten zu lassen. Des Weiteren gibt es seit 2021 einen „Online-Arzt“. Patienten ist es nach vorheriger Terminvereinbarung möglich sich mittels Videosprechstunde mit Fachärzten verbinden zu lassen. Nicht nur ist eine webbasierte Arztkonsultation möglich, gleichzeitig können hier Rezepte ausgestellt werden, die dann in der Versandapotheke eingelöst werden können. Laut eigenen Angaben beschäftigt DocMorris weit über 500 Mitarbeiter und verfügt über 1,5 Millionen Kunden. Insgesamt adressiert DocMorris als Versandapotheke hauptsächlich medizinische Laien und bietet als zusätzlichen Service einen „Wechselwirkungscheck“ an. Gleichzeitig werden nach eigenen Aussagen Bestellungen mehrerer Medikamente automatisch auf Wechselwirkungen überprüft und der Kunde würde bei relevanten Wechselwirkungen per E-Mail,

oder in dringenden Fällen sogar telefonisch informiert werden. Laut DocMorris würden hierbei sogar die Bestellungen der letzten drei Monate mitberücksichtigt. Mit dem „Wechselwirkungscheck“ soll der Kunde die eigene Medikation eigenständig auf Wechselwirkungen überprüfen können. Es können bis zu 10 Medikamente gleichzeitig eingegeben werden. Die Suche funktioniert über Wirkstoff- oder Handelsnamen und das gewünschte Präparat kann in verschiedenen Wirkstoffstärken und nach verschiedenen Anbietern ausgewählt werden. DocMorris gibt „Beratungshinweise“, die grün dargestellt werden. Beispielsweise betreffen diese Warnhinweise die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten mit Alkohol, oder bestimmten Lebensmitteln. Anders als drugs.com arbeitet DocMorris nicht mit einer Farbpalette zur Einordnung der ausgegebenen Wechselwirkungen. Warnhinweise werden einheitlich in der Farbe „orange“ dargestellt. Hinter dem Warnhinweis gibt es eine kurze Erklärung und Einordnung. Hierbei wird lediglich unterschieden, ob eine Wechselwirkung gefunden wurde und ob diese als „moderat“, oder „schwerwiegend“ eingestuft wird. Bei „schwerwiegenden“ Wechselwirkungen empfiehlt DocMorris einheitlich die Rücksprache mit dem zuständigen Arzt, oder Apotheker.

The screenshot shows the DocMorris website interface. At the top, there is a search bar with the text "Nach Begriff, Medikament oder PZN suchen" and a magnifying glass icon. To the right of the search bar are icons for "Konto" and "Warenkorb". Below the search bar is a navigation menu with items: "Produkte", "Angebote", "Medikationspläne", "Themen", "Services", "Online-Arzt", and "Rezept einlösen".

The main content area is titled "Ergebnis Ihres Wechselwirkungschecks". It is divided into several sections:

- Wechselwirkungen:** This section contains two items, each with an orange bar on the left and a plus sign on the right:
  - Acetylsalicylsäure ADGC 500 mg & Citalopram 20 mg Holsten Filmtabletten
  - Metoprolol 100 Heumann Tabletten & Citalopram 20 mg Holsten Filmtabletten
- Gleicher bzw. ähnlicher Wirkstoff:** This section has a sub-header and a paragraph of text. Below it is one item with an orange bar on the left and a minus sign on the right:
  - Bisoprolol 10 mg AAA-Pharma Filmtablette & Metoprolol 100 Heumann Tabletten
- Beratungshinweise:** This section has a sub-header and three items, each with a green bar on the left and a plus sign on the right:
  - Acetylsalicylsäure ADGC 500 mg
  - Atorvastatin AbZ 10 mg Filmtabletten
  - Atorvastatin AbZ 10 mg Filmtabletten

On the right side of the main content area, there is a section titled "Ihre Medikamentenliste" with a "Liste bearbeiten" link. It contains a list of medications:
 

- Citalopram 20 mg Holsten Filmtabletten
- Acetylsalicylsäure ADGC 500 mg
- Bisoprolol 10 mg AAA-Pharma Filmtablette
- Metoprolol 100 Heumann Tabletten
- Atorvastatin AbZ 10 mg Filmtabletten
- Ezetimib AbZ 10 mg Tabletten

 Below this list is a green button labeled "Produkte kaufen".

Abbildung 15: DocMorris, Ergebnis ihres Wechselwirkungschecks

Nach Nutzung des Wechselwirkungschecks können die einzelnen Medikamente ohne Umwege bestellt werden. DocMorris verzichtet beim „Wechselwirkungscheck“ auf Angaben der zugrundeliegenden Referenzen. Es wird lediglich angegeben, dass pharmazeutische Mitarbeiter Medikamente auf potenzielle Wechselwirkungen überprüfen, jedoch nicht auf Grundlage welcher Informationen dieses geschieht. Zusammenfassend ist DocMorris eine moderne und aktuelle Apotheke, die dem Nutzer viele Vorteile bietet. Ein fehlendes Rankingsystem erschwert die Einordnung der gefundenen Wechselwirkung jedoch grundlegend und die fehlende Angabe von Referenzen lässt Transparenz und Seriosität vermissen.

### **2.9.3 medikamente-per-klick.de**

Ähnlich wie DocMorris ist medikamente-per-klick.de hauptsächlich eine Versandapotheke mit der Möglichkeit rezeptfreie und rezeptpflichtige Medikamente zu bestellen.

Die Firma wurde 2004 von Apotheker Karlheinz Ilius gegründet, der seit 1980 als Inhaber der Luitpold Apotheke in Bad Steten tätig ist. Herr Ilius fungiert weiterhin als Geschäftsführer und beschäftigt nach eigenen Angaben aktuell mehr als 170 Mitarbeiter. medikamente-per-klick.de liefert Medikamente ab einem Bestellwert von 10 Euro kostenfrei und bietet, anders als Konkurrent DocMorris, ebenfalls die Anfertigung individueller Rezepturen an. Ebenfalls angeboten wird eine telefonische pharmazeutische Beratung, wobei nicht genauer erläutert wird, wie umfangreich diese sein wird. Die Einführung des „E-Rezeptes“ wird zwar bereits beworben, aktuell ist eine Medikamentenbestellung per „E-Rezept“ jedoch noch nicht möglich. Um ein rezeptpflichtiges Medikament zu bestellen, muss das Originalrezept zuvor per Post an medikamente-per-klick.de gesendet werden. Kunden können zeitgleich zur Einsendung des Originalrezeptes ein Formular zum individuellen „Arzneimittelcheck“ ausfüllen. Hier soll nach Angabe persönlicher Daten, wie Art und Umfang der eingenommenen Medikation und Angaben zur eigenen Person, wie beispielsweise Vorerkrankungen, eine persönliche Beratung durch pharmazeutisches Fachpersonal möglich sein.

Im „Wechselwirkungscheck“ ist die unbegrenzte Eingabe von Medikamenten möglich. Auch hier kann die Suche nach Handels- oder Wirkstoffnamen erfolgen und das gewünschte Präparat nach gewünschter Stärke ausgewählt werden. Leider kann der Wechselwirkungscheck nach Eingabe von zwei oder mehr Medikamenten lediglich angeben, dass „Hinweise auf Wechselwirkungen oder auf „schwerwiegende Wechselwirkungen“ existieren. Findet der Interaktionscheck „schwerwiegende Wechselwirkungen“ wird angegeben, ob die gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen wird, oder ob die beiden Medikamente „nicht gemeinsam eingenommen werden dürfen“. Genauere Beschreibungen der Warnhinweise, oder Schweregradeinordnungen finden nicht statt. Ähnlich wie bei DocMorris finden sich auf der Website keine Angaben zu Quellen oder Hintergrundwissen, auf die sich der „Wechselwirkungscheck“ beruft. Die Warnhinweise beinhalten automatisch den Hinweis, dass Rücksprache mit dem zuständigen Arzt oder Apotheker gehalten werden sollte, um die Wechselwirkung im individuellen Fall auf ihre Relevanz überprüfen zu können.

Insgesamt scheint medikamente-per-klick.de daher eine probate Möglichkeit Medikamente von zu Hause zu bestellen und Informationen zu preislichen Unterschieden können einfach und sicher abgerufen werden. Der Wechselwirkungscheck ist ohne jegliche Angaben zu Art, oder Schweregrad der Interaktionen jedoch auch für den klinisch nicht vorgebildeten Nutzer unzureichend.

Die allgemein gehaltenen Hinweise können im schlechtesten Fall sogar eher zu Verunsicherung führen und haben weder für Arzt und Apotheker noch für Patienten einen relevanten Nutzen.

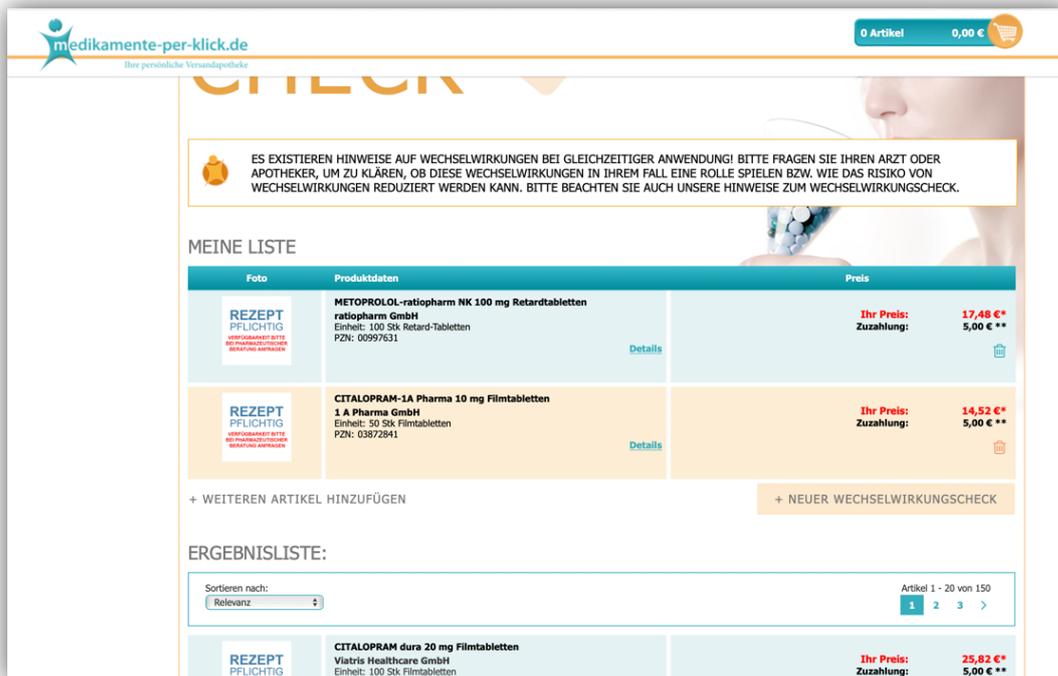


Abbildung 16: medikamente-per-klick.de, Wechselwirkungscheck zwischen zwei Medikamenten

## 2.9.4 Apotheken Umschau

apotheken-umschau.de ist ein, die Printversion ergänzendes, Onlineangebot des Magazins „Apotheken Umschau“ des Wort und Bild Verlags.

Das Magazin „Apotheken Umschau“ wurde 1956 von Unternehmer Rolf Becker gegründet. Bis zu seinem Tod im Jahr 2014 war Becker Inhaber und Geschäftsführer.

Die aktuelle Geschäftsführung besteht aus Andreas Arntzen (Vorsitzender Geschäftsführung), Dr. Dennis Ballwieser und Malte von Trotha (beide Geschäftsführer), die Chefredaktion wird von Dr. Ballwieser und Julia Rotherbl gebildet.

Monatlich werden über zehn Millionen Exemplare der Apotheken Umschau verkauft. Das Magazin wird von deutschen Apotheken kostenfrei an Leser abgegeben, die Apotheken zahlen für eine Ausgabe je nach Auflage zwischen 30 Cent bis zu einem Euro<sup>123</sup>.

Der Online-Auftritt des Magazins bedient, ähnlich wie das gedruckte Magazin, mit in der Regel einfach verständlichen Artikeln zu Gesundheit und Krankheit hauptsächlich das Interesse medizinischer Laien.

Auf der Website können Artikel, einfach nach Themen sortiert, kostenfrei abgerufen werden. Nach Angaben auf [apotheken-umschau.de](http://apotheken-umschau.de) werden neben medizinischer Fachliteratur nur wissenschaftlich fundierte Quellen verwendet und Artikel und Anzeigen nach aktuellem Stand der Wissenschaft und auf Grundlage der neusten evidenzbasierten Daten regelmäßig überarbeitet und aktualisiert. Die Redaktion bestehe aus Apothekern und Ärzten, sowie Fachexperten mit beratender Funktion. Texte würden unabhängig verfasst und Werbung werde unabhängig von Artikeln veröffentlicht und eindeutig als Werbung gekennzeichnet.

Als Qualitätssiegel werden einerseits das afgis-Qualitätslogo als Nachweis hochwertiger Gesundheitsinformationen und andererseits das „Geprüfte Website“ Logo (Logo der Stiftung Gesundheit, welche überprüft, ob die Website für die Zielgruppe geeignet ist und Texte sorgfältig recherchiert wurden) angegeben. Beide Zertifikate müssen jährlich neu beantragt werden. Ein umfangreich behandelte Themenkomplex sind Medikamente. Neben allgemeinen Informationen zu Wirkstoffen und Wirkweisen, genau wie pflanzlichen Hilfsmitteln und Homöopathie bietet auch [apotheken-umschau.de](http://apotheken-umschau.de) einen „Wechselwirkungscheck“ an. Als einzige Quelle wird ABDATA Pharma-Daten-Service genannt.

Leider fehlen weitere Informationen zu insbesondere Filterung der Informationen und Aktualisierungsturnus. Nach Eingabe der Wechselwirkungspaare erfolgt keine weitere dezidierte Angabe von Quellen. Der „Wechselwirkungscheck“ von Apotheken Umschau erlaubt die gleichzeitige Eingabe von 15 Arzneimitteln. Die Eingabe funktioniert, wie bei den zuvor beschriebenen Datenbanken, ebenfalls über eine Suchleiste, die eine Medikamentenauswahl nach Hersteller und Stärke erlaubt. Zusätzlich kann der Barcode der Verpackung einfach über einen Scanner eingescannt werden. Es müssen mindestens zwei Medikamente eingegeben werden, um den Wechselwirkungscheck zu starten. Die Eingabe und Prüfung eines einzelnen Medikaments ist nicht möglich. Wird der Wechselwirkungscheck „fündig“, kann die Datenbank lediglich zwischen zwei verschiedenen Schweregraden („Wechselwirkung gefunden“ oder „schwerwiegende Wechselwirkung gefunden“) unterscheiden. Nach welchen Kriterien diese beiden Kategorien erstellt wurden und wie häufig diese

Informationen nach aktuellem Stand der Wissenschaft aktualisiert, überprüft oder gar revidiert werden, existieren leider nicht. Unter der Kategorie „Schwerwiegende Wechselwirkung“ spricht die Datenbank mit dem Zusatz: „Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden“ ein regelrechtes Verbot aus. Zu jeder aufgeführten Wechselwirkung erscheint ein Warnhinweis und die Empfehlung für weitere Informationen Rücksprache mit dem zuständigen Arzt, oder Apotheker zu halten. Zusätzlich gibt es unter dem Reiter „Was kann passieren“ eine dem Warnhinweis zugehörige Erklärung, die Art und Weise der Wechselwirkung in einfacher Sprache genauer erläutert. Unter „Was ist zu tun“ wiederholt die Datenbank erneut den Hinweis mit dem zuständigen Arzt, oder Apotheker zu sprechen. Im Gegensatz zu vielen anderen kostenfreien Datenbanken erscheint hier noch die Kategorie „Wer ist besonders betroffen“ unter der potenzielle Risikogruppen (beispielsweise Personen mit Vorerkrankungen) beschrieben sind.



Es wurden **schwerwiegende Wechselwirkungen gefunden**. Die Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden. Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

**OLANZAPIN-1A Pharma 10 mg Filmtabletten**

35 Stück (N1)

BEIPACKZETTEL

**FLUOXETIN 10-1A Pharma Tabletten**

20 Stück (N1)

BEIPACKZETTEL

#### Was kann passieren?

Bei Kombination der Arzneimittel können unerwünschte Wirkungen wie Zittern,

Abbildung 17: Apotheken Umschau, Schwerwiegende Wechselwirkungen

Zusammenfassend ist der Wechselwirkungscheck von Apotheken Umschau eine für Laien übersichtliche Option schnelle Informationen zum eigenen Medikationsplan zu erhalten. Die Datenbank ist umfangreich und mit nur jeweils zwei Kategorien sehr übersichtlich. Positiv heraus sticht die Angabe von Risikogruppen, durch die das wichtige Thema der Patientenindividualität zumindest angeschnitten wird. Irritierend ist das Verbot zur Einnahme von zwei Medikamenten, die der Kategorie „schwerwiegende Wechselwirkung“ angehören. Diese absolute Einordnung ohne genauere Angaben zu Dosierung, oder Verweisen auf evidenzbasierte Literatur kann auch bei medizinischen Laien zu Verunsicherung und möglicherweise sogar zu eigenständigem Absetzen führen.

## 2.10 Statistik

Um den Unterschied zwischen kostenpflichtigen und kostenfreien Datenbanken zu untersuchen, wurde der T-Test verwendet.

Dieser Test eignet sich, um mittels Hypothesentest die Mittelwerte zweier Gruppen miteinander zu vergleichen und so einen Unterschied zwischen zwei Gruppen darzustellen<sup>124</sup>.

Bei Unabhängigkeit der beiden Gruppen wurde der „unabhängige Zwei-Stichproben-T-Test“ genutzt und p-Werte  $\leq 0,05$  gelten als statistisch signifikant. Die Statistikauswertung wurde mit MS Excel durchgeführt.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Datensatz**

Insgesamt fanden sich bei 104 eingeschlossenen Patienten 504 verschiedene Wirkstoffkombinationen. Bei 104 Patienten doppelten sich insgesamt 56 Interaktionspaare, sodass insgesamt 560 Interaktionspaare in 12 verschiedenen Datenbanken auf potenzielle Wechselwirkungen überprüft wurden. Von den untersuchten Paaren bestanden 128 aus zwei psychiatrischen Medikamenten, 230 waren rein somatische Paare und 202 gemischte Paare, die aus jeweils einem psychiatrischen und einem somatischen Medikament bestanden.

Der Datensatz enthielt 99 verschiedene Wirkstoffe, wovon 39 psychiatrische Medikamente und 60 somatische Medikamente waren. Da einige Patientin die gleichen Medikamente einnahmen, ergaben sich bei einer Gesamtzahl von 104 Patienten mit Dopplungen insgesamt 277 Medikamente, 150 psychiatrische Wirkstoffe (54,15%), sowie 127 somatische Wirkstoffe (45,85%). Wirkstoffe die sowohl in der psychiatrischen Medizin als auch für somatische Zwecke verwendet werden (beispielsweise Valproat) wurden primär in der Gruppe der psychiatrischen Medikamente eingeordnet und ausgewertet. Im Schnitt wurden pro Patient 2,66 Medikamente eingenommen, wovon durchschnittlich 1,44 psychiatrische Medikamente und 1,22 somatische Medikamente waren. In der Gruppe der psychiatrischen Medikamente war das Antidepressivum Venlafaxin mit insgesamt 17 Verordnungen das am häufigsten eingenommene psychiatrische Medikament, während L-Thyroxin das am häufigsten eingenommene somatische Medikament war (insgesamt 15 Patienten nahmen L-Thyroxin ein).

### **3.2 Übereinstimmung Datenbanken**

Im Vergleich der Datenbanken ergaben sich insgesamt große Unterschiede. Da jede Datenbank ein anderes Rankingsystem verwendet, fiel der Vergleich der einzelnen Kategorien teilweise schwer. Bei großen inhaltlichen Überschneidungen konnten die Daten dennoch zufriedenstellend ausgewertet werden. Zwar tragen die einzelnen Kategorien der Rankingsysteme

unterschiedliche Namen, im Grunde zeigen sich aber inhaltliche Übereinstimmungen, wie sich an den Bezeichnungen für Wechselwirkungen der höchsten Kategorie zeigt. Hier werden meist Bezeichnungen wie „hoch, gefährlich oder schwer“ verwendet, was die inhaltlichen Gemeinsamkeiten verdeutlicht.

Interessanterweise teilen die kostenfreien Datenbanken, mit Ausnahme der englischsprachigen Website drugs.com, ein rudimentäres und lediglich aus zwei Stufen bestehendes Rankingsystem. Bis auf arznei-telegramm verfügen alle kostenpflichtigen Datenbanken über ein mindestens dreistufiges Rankingsystem. Aus der Gruppe der kostenpflichtigen Datenbanken stechen die Bewertungssysteme von ABDA und PSIAC heraus, da diese noch kleinschrittiger und umfangreicher sind und aus jeweils 8 Stufen bestehen.

Betrachtet man die Interaktionspaare sind die unterschiedlichen Einschätzungen der Datenbanken erschreckend. Potenzielle Wechselwirkungen werden grundverschieden beschrieben und eingeordnet. Nicht nur sind die Einschätzungen der kostenfreien Datenbanken völlig different, sondern auch die kostenpflichtigen Datenbanken unterscheiden sich grundlegend. Bei Betrachtung der schweren Wechselwirkungen wird dieses besonders deutlich. Insgesamt erreichen alle Datenbanken hier lediglich eine Übereinstimmung von 5% (nur 5% aller Interaktionspaare werden im Durchschnitt von mehr als einer Datenbank als potenziell schwer wechselwirkend eingestuft).

Auch die Anzahl aller erkannten Wechselwirkungen insgesamt unterscheidet sich signifikant. Alle Datenbanken detektierten die häufigsten Wechselwirkungen zwischen zwei rein psychiatrischen Medikamenten, was im untenstehenden Diagramm nachzuvollziehen ist. Die Datenbank von medikamente-per-klick.de musste aus der Übersicht ausgeschlossen werden, da für diese Datenbank detaillierte Angaben zu den einzelnen Interaktionspaaren fehlen. Medikamente-per-klick.de differenziert nach Gesamteingabe der Medikation nicht zwischen den einzelnen Medikamenten und gibt keine Warnmeldungen zu einzelnen Interaktionspaaren aus, weshalb für diese Datenbank keine Einzelstatistik erstellt werden konnte. Die Warnmeldungen von medikamente-per-klick.de beziehen

sich lediglich auf die gesamte Medikation eines jeden Patienten und nicht auf die jeweiligen Interaktionspaare.

Die unten stehende Graphik zeigt, dass die meisten Treffer zwischen zwei psychiatrischen Medikamenten ausgegeben wurden, und zwar mit großem Abstand.

Zwischen den einzelnen Datenbanken bestehen erhebliche Unterschiede. Für die Anzahl der psychiatrischen Wechselwirkungen reicht die Bandbreite von 41 (AidKlinik) zu 123 (mediQ), für die gemischten Wechselwirkungen von 8 (AidKlinik) zu 114 (mediQ) und für die somatischen Wechselwirkungen von 11 (DocMorris) zu 71 (mediQ).

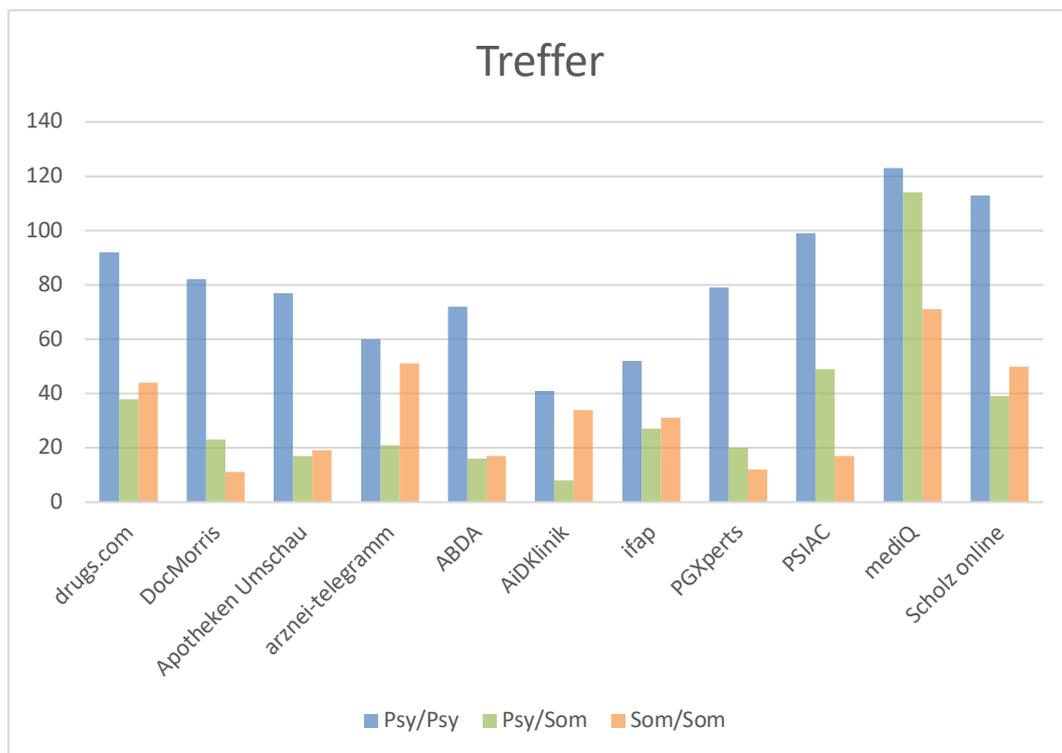


Abbildung 18: Treffer Datenbanken

### 3.3 Bewertungssystem

Um die Datenbanken nach objektiven Gesichtspunkten vergleichen zu können, wurde ein elfteiliges Bewertungssystem entworfen. Konnte eine Datenbank das jeweilige Kriterium vollständig erfüllen wurde ein Punkt vergeben, wurde die Kategorie lediglich teilweise abgedeckt, erfolgte die Verteilung von Teilpunkten. Folgende Kriterien sind im Bewertungssystem erfasst:

1. Vollständigkeit

2. Quellenangaben
3. Aktualität
4. Ergebnisdarstellung
5. Rankingsystem
6. Suffiziente Evidenz
7. Pharmakokinetische Bewertung
8. Patientenindividualität
9. Filtereinstellungen
10. Klinische Empfehlung
11. Erweiterte Suchkriterien

Die Kriterien wurden nach umfangreicher Literaturrecherche ausgewählt und nach den in der Literatur geforderten Anforderungen würde die „ideale Datenbank“ all diese Kriterien erfüllen. Das Ergebnis unseres Bewertungssystems fiel wie folgt aus:

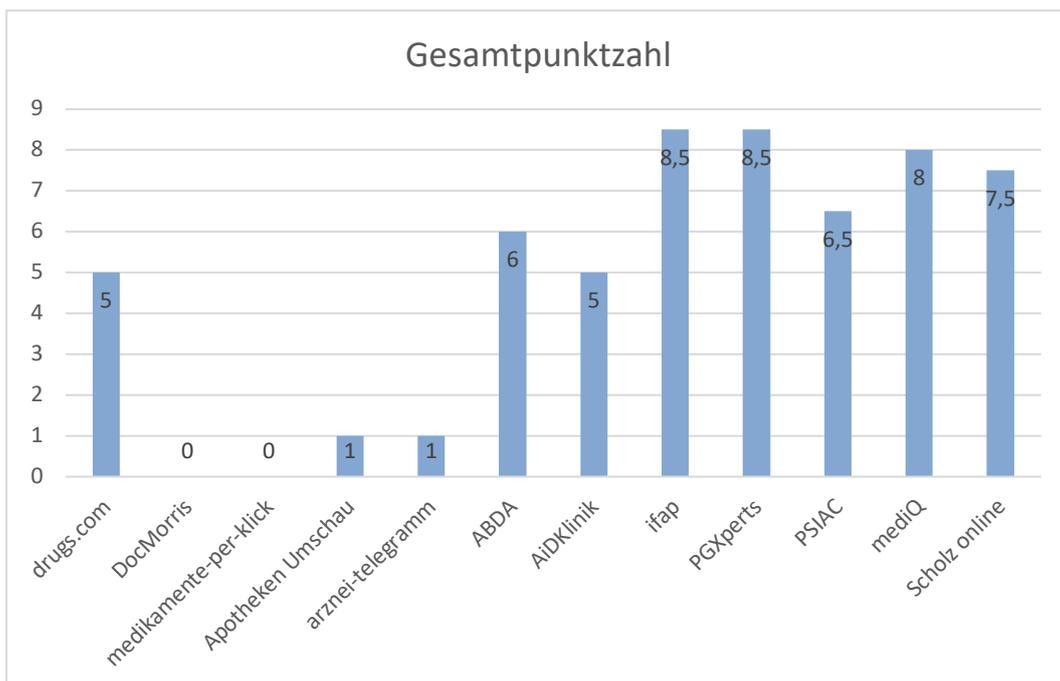


Abbildung 19: Gesamtpunktzahl Datenbanken

Die oben dargestellte Graphik zeigt, dass keine Datenbank die höchste Punktzahl von insgesamt 11 möglichen Punkten erreichen konnte. Die höchste Punktzahl von jeweils 8,5 Punkten erreichten die Datenbanken von ifap und PGXperts. In der Gruppe der kostenfreien, hauptsächlich von medizinischen Laien

genutzten Datenbanken, schneidet die US-amerikanische Datenbank von drugs.com mit 5 Punkten am besten ab. Die Datenbanken von DocMorris und medikamente-per-klick.de konnten beide keinen Punkt erreichen. Auch die Datenbank der Apotheken Umschau schnitt mit nur einem Punkt unterdurchschnittlich schlecht ab. Im Median erreichten die kostenfreien Datenbanken lediglich einen Punkteschnitt von 1,5 Punkten, was bei einer möglichen Gesamtpunktzahl von 11 Punkten lediglich 13,64% ausmacht. In der Gruppe der kostenpflichtigen Datenbanken konnte mediQ mit 8 Punkten hinter ifap und PGXperts das beste Ergebnis erzielen. Nur einen halben Punkt dahinter liegt Scholz online mit 7,5 Punkten, gefolgt von der PSIAC-Datenbank mit 6,5 Punkten. Die ABDA-Datenbank war mit 6 Punkten knapp dahinter und AidKlinik konnte mit 5 Punkten lediglich den vorletzten Platz erreichen. In der Gruppe der kostenpflichtigen Datenbanken schnitt arzneitelegramm.de mit nur einem Punkt deutlich am schlechtesten ab. Im Median erreichte die Gruppe der kostenpflichtigen Datenbanken einen Punkteschnitt von 6,38, was 58% der möglichen Punkte ausmacht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Gruppe der kostenpflichtigen Datenbanken insgesamt deutlich besser abschneidet als die Gruppe der kostenfreien Datenbanken. Im Durchschnitt erzielten alle 12 Datenbanken eine Punktzahl von 4,75, was nicht einmal die Hälfte aller möglichen Punkte ausmacht.

Keine Datenbank konnte die höchste Punktzahl erreichen und zwei der eingeschlossenen Module konnten kein einziges Bewertungskriterium erfüllen und erreichten daher lediglich 0 Punkte.

### **3.4 Einzelbewertung**

Nachfolgend sollen die Einzelkriterien des Bewertungssystem genauer betrachtet werden, um Stärken und Schwächen der untersuchten Datenbanken einordnen zu können.

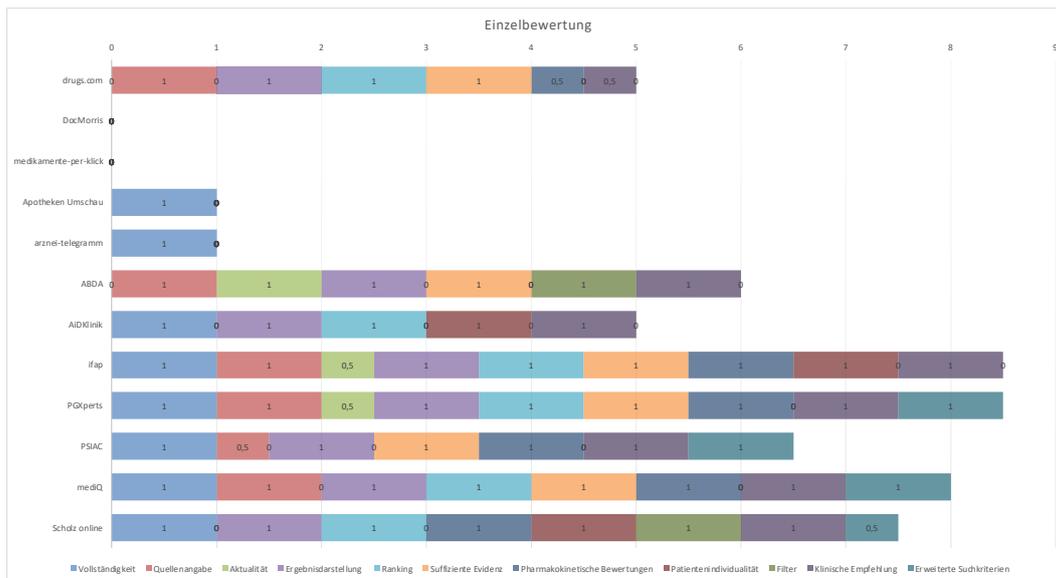


Abbildung 20: Einzelbewertung Datenbanken

Insgesamt konnten 8 aller 12 eingeschlossenen Datenbanken die Kriterien „Vollständigkeit“ und „Ergebnisdarstellung“ erfüllen, welche damit die beiden Kriterien mit der besten Punktzahl sind. Mit „Vollständigkeit“ ist die Erfassung aller Wirkstoffe gemeint und „Ergebnisdarstellung“ heißt, dass die Datenbanken über ein mindestens dreistufiges Rankingsystem zur Einordnung der Wechselwirkungen verfügen. Mit 7,5 Punkten konnte das Kriterium „Klinische Empfehlung“ die zweitbeste Punktzahl erreichen. Hier waren konkrete Handlungsanweisungen gefordert, wie beispielsweise Dosisempfehlungen oder regelmäßige EKG-Kontrollen. Jeweils 7 Zähler erreichten die Kriterien „Ranking“ und „Suffiziente Evidenz“, kurz dahinter mit jeweils 5,5 Punkten folgen die Kriterien „Quellenangaben“ und „Pharmakokinetische Bewertungen“. Für Das „Ranking“-Kriterium war eine strukturierte Ergebnisdarstellung gefordert, die im Sinne der Übersichtlichkeit jedoch nicht mehr als 4 Stufen umfasst. Für „Suffiziente Evidenz“ waren evidenzbasierte Quellenangaben gefordert, die insbesondere für die schweren Wechselwirkungen gegeben sein mussten. Für „Quellenangaben“ mussten überhaupt Referenzen angegeben sein, was überraschenderweise häufig genug nicht der Fall war und für „Pharmakokinetische Bewertungen“ mussten die pharmakokinetischen Eigenschaften der Wirkstoffe beschrieben oder illustriert werden, wie beispielsweise gegenseitige Spiegelveränderungen. Die Rubrik „Erweiterte Suchkriterien“ erreichte insgesamt 3,5 Punkte und

„Patientenindividualität“ folgt mit 3 Punkten kurz dahinter. Um die Rubrik „Erweiterte Suchkriterien“ zu erfüllen, musste neben der Suche nach Wirkstoffen auch die Suche nach Lebensmitteln, legalen-/ illegalen Drogen, oder pharmakogenetischen Eigenschaften möglich sein. „Patientenindividualität“ bedeutet die Möglichkeit patientenindividuelle Merkmale wie beispielsweise Alter, Geschlecht, Schwangerschaft, oder Vorerkrankungen in die Datenbank einzupflegen, damit diese für die spätere Wechselwirkungsanalyse mitberücksichtigt werden können. Am schwächsten erfüllt wurden die Kriterien „Aktualität“ und „Filter“, die mit jeweils 2 Punkten auf dem letzten Platz liegen. Um „aktuell“ zu sein, mussten die Datenbanken regelmäßig höchstens 5 Jahre alte, oder jüngere Quellen vorweisen. Um die Kategorie „Filter“ zu erfüllen, mussten die Datenbanken Filtereinstellungen anbieten, um beispielsweise klinisch weniger relevante Interaktionen auszublenden und so Over-Alerting zu vermeiden.

### **3.5 Einzelanalyse**

Folgend werden die Datenbanken einzeln betrachtet:

#### **3.5.1 drugs.com**

Die US-amerikanische Website drugs.com erreichte mit ihrem Wechselwirkungsscheck insgesamt 5 von 11 möglichen Punkten, was das mit Abstand beste Ergebnis in der Gruppe der kostenfreien Datenbanken ist. Im Vergleich aller Datenbanken belegt drugs.com gemeinsam mit AidKlinik den siebten Platz.

Das Kriterium Vollständigkeit konnte nicht erfüllt werden, was hauptsächlich der US-amerikanischen Herkunft der Datenbank geschuldet ist. Von allen Datenbanken schnitt drugs.com mit insgesamt 14 unbekanntem Wirkstoffen am schlechtesten ab.

Arzneimittel, die in drugs.com nicht auf ihre Wechselwirkungen überprüft werden konnten, waren: Agomelatin, Bromazepam, Chlorprothixen, Domperidon, Lercanidipin, Macrogol, Melperon, Metamizol Prothipendyl, Pipamperon, Sägepalmenfrüchtedickextrakt, Summavit, und Tiaprid. Als einzige der eingeschlossenen kostenfreien Datenbanken bot drugs.com

umfassende Quellenangaben mit Nachweis suffizienter Evidenz, welches in dieser Gruppe deutlich heraussticht. Dennoch konnte der Punkt „Aktualität“ nicht erfüllt werden, da die angegebenen Quellen älter als 5 Jahre waren. Ein übersichtliches, farblich kodiertes Ranking-System, welches insgesamt vier Stufen beinhaltet, war vorhanden. Die beschriebenen Wechselwirkungen beinhalteten teilweise Informationen zu pharmakokinetischen Eigenschaften – bei inkonsistenten Angaben konnte jedoch nur die Vergabe eines Teilpunkts erfolgen. Ähnlich verhielt es sich mit klinischen Empfehlungen, die teilweise vorhanden waren. Bei Unvollständigkeit und wenig konkreten Handlungsanweisungen erfolgte auch hier die Vergabe eines Teilpunkts.

Zwar bietet drugs.com Informationen und Beschreibungen zur gemeinsamen Einnahme von Medikamenten und beispielsweise Alkoholkonsum, die explizite Suche nach Genussmitteln wie beispielsweise legalen, oder illegalen Drogen ist im Wechselwirkungscheck ebenso wenig möglich wie die Suche nach Lebensmitteln und pharmakogenetischen Eigenschaften, weshalb drugs.com keinen Punkt für das Kriterium „Erweiterte Suchkriterien“ erhielt. Insgesamt lag der größte Teil der von drugs.com gefundenen Wechselwirkungen mit 53% eindeutig in der Gruppe der rein psychiatrischen Medikamente. Anteilig ergaben sich 25% aller Wechselwirkungen zwischen zwei somatischen Medikamenten und 22% für die gemischten Interaktionspaare, bestehend aus einem somatischen und einem psychiatrischen Medikament.

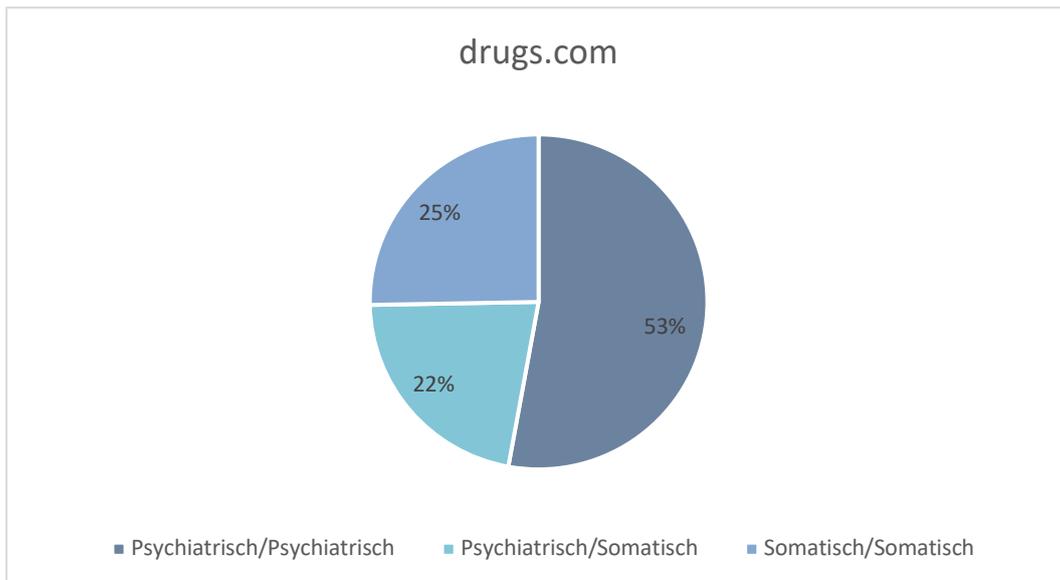


Abbildung 21: drugs.com, Wechselwirkungen

drugs.com bietet mit seinem vierstufigen Rankingsystem eine übersichtliche Ergebnisdarstellung. Der größte Teil der generierten Wechselwirkungen lag mit 74% im Bereich der mittleren Warnstufe „moderate“. Bemerkenswerterweise lagen 20% aller gefundenen relevanten Interaktionen mit „major“ im Bereich der schweren und klinisch relevanten Wechselwirkungen, während nur 6% aller gefundenen relevanten Interaktionen als „minor – leicht“ eingeordnet wurden.

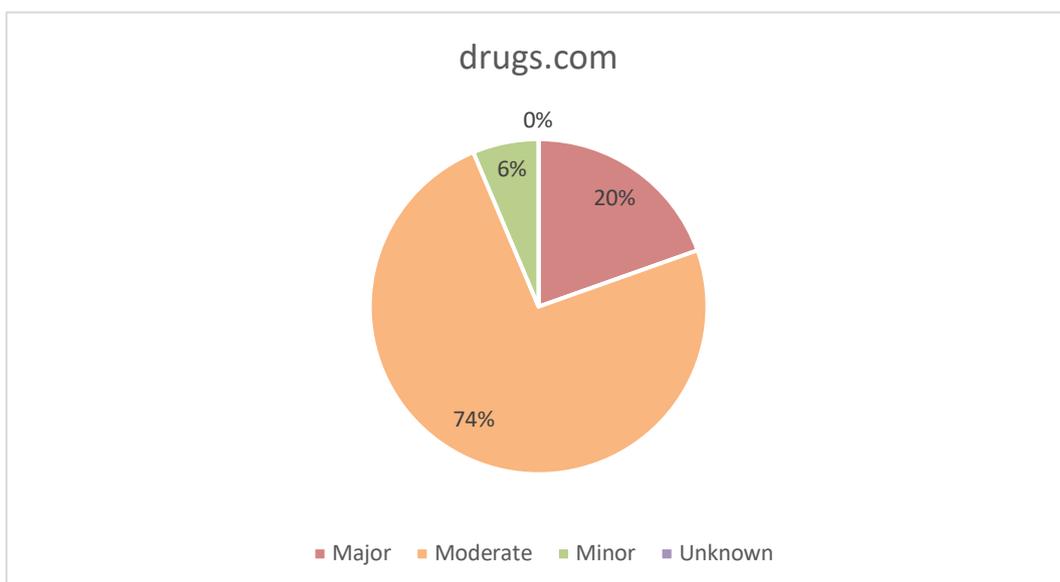


Abbildung 22: drugs.com, Wechselwirkungen nach Rankingsystem

### 3.5.2 DocMorris und medikamente-per-klick.de

Die Interaktionsdatenbanken der Online-Versandapotheken DocMorris und medikamente-per-klick.de konnten beide kein Kriterium erfüllen und erreichten daher mit 0 Punkten den letzten Platz.

Beide Datenbanken waren unvollständig und wesentliche Wirkstoffe fehlten. Im Wechselwirkungscheck von DocMorris fehlten die Arzneimittel Alprazolam, Bromazepam, Buprenorphin, Diazepam, Lisdexamfetamin, Lorazepam, L-Thyroxin+Liothyronin, Methadon, Methylphenidat, sowie Zolpidem. In der Datenbank von medikamente-per-klick.de wurden die Wirkstoffe Adalimumab, Bictegravir, Buprenorphin, Diazepam, Melatonin, Methadon, Methylphenidat und Lisdexamfetamin vergeblich gesucht.

Da beide Datenbanken ohne jegliche Angabe von Quellen, sowie ohne geordnetes Ranking-System arbeiten, konnte hier keine Punktevergabe erfolgen. Beide Systeme unterscheiden lediglich zwischen „Wechselwirkung vorhanden“ und „Schwere Wechselwirkung vorhanden“. Auch pharmakokinetische Bewertungen finden nicht statt, ebenso wenig wie klinische Empfehlungen. Auch Filtereinstellungen können nicht verwendet werden, weshalb diese beiden Datenbanken lediglich 0 Punkte erreichen und am schlechtesten abschneiden. In der Datenbank von DocMorris fanden sich insgesamt 116 Wechselwirkungen. Von diesen bestand der größte Teil mit 71% aus rein psychiatrischen Interaktionspaaren. 20% der ausgegebenen Wechselwirkungen bestanden aus je einem psychiatrischen und einem somatischen Medikament und nur 9% aus zwei somatischen Medikamenten. DocMorris unterscheidet zwecks Bewertung der ausgegebenen Wechselwirkungen lediglich zwischen „Wechselwirkung vorhanden“ und „schwere Wechselwirkung vorhanden“. In der hier vorliegenden Studie wurden keine „schweren Wechselwirkungen“ angezeigt.

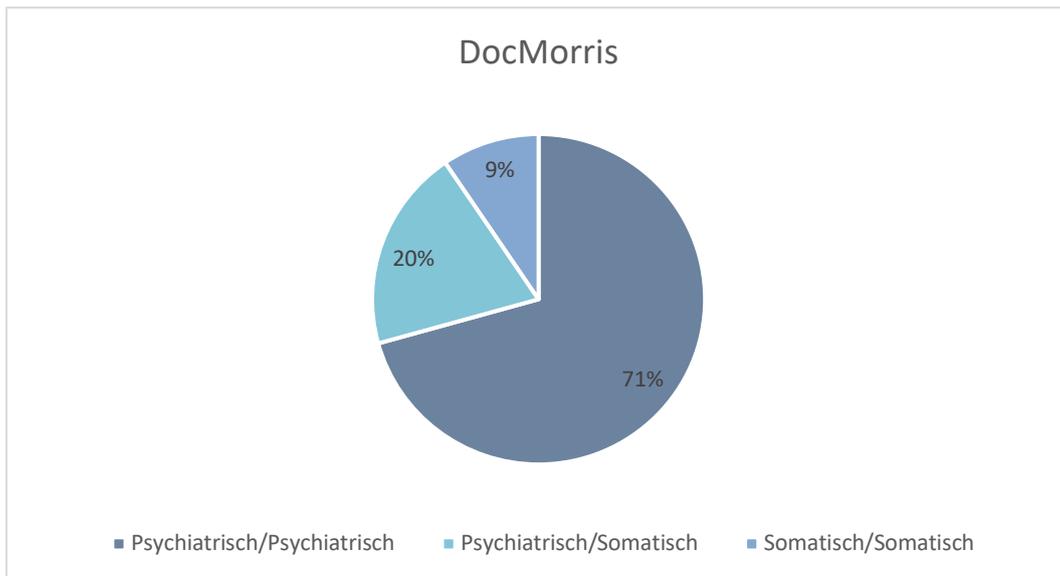


Abbildung 23: DocMorris, Wechselwirkungen

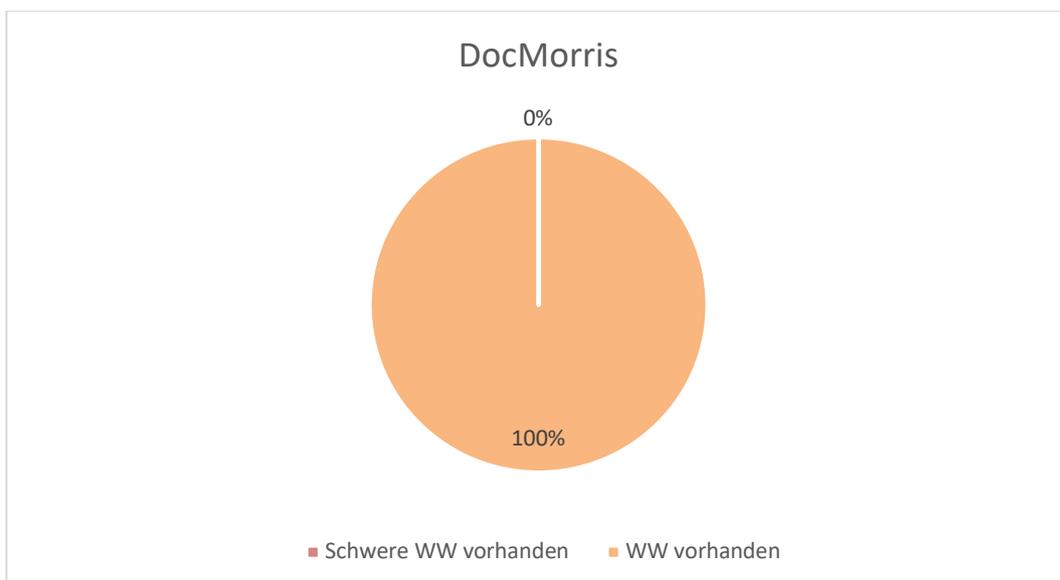


Abbildung 24: DocMorris, Wechselwirkungen nach Rankingsystem

Die Datenbank von medikamente-per-klick.de gibt bei Eingabe mehrere Medikamente nicht an, zwischen welchen beiden Arzneistoffen Wechselwirkungen bestehen. Nach Eingabe der Medikation eines jeden Patienten wird lediglich beschrieben, dass Wechselwirkungen, oder „schwere Wechselwirkungen“ vorhanden seien. Insgesamt wurden bei 104 Patienten und 560 Interaktionspaaren 34 Wechselwirkungen angegeben, wobei eine weitere Differenzierung aufgrund der unzureichenden Angaben nicht möglich ist.

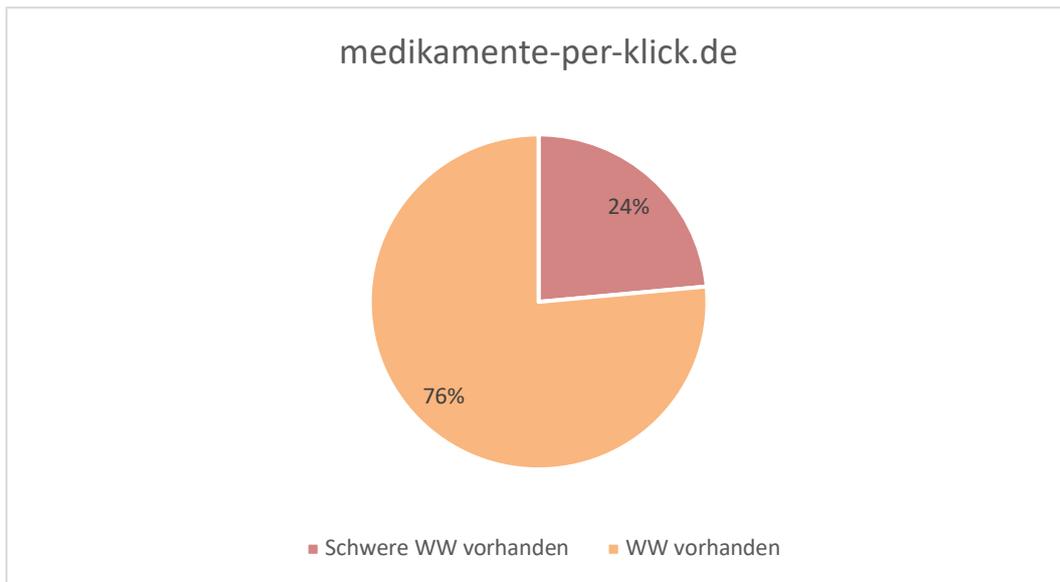


Abbildung 25: medikamente-per-klick.de, Wechselwirkungen nach Rankingsystem

### 3.5.3 Apotheken Umschau

Die unter medizinischen Laien weit verbreitete Plattform Apotheken Umschauerreichte mit ihrer Datenbank und lediglich einem Punkt gemeinsam mit der Datenbank von arznei-telegramm den vorletzten Platz.

Einen Punkt erreichte die Datenbank für die Erfassung aller Wirkstoffe. Zwar gibt die Datenbank an, dass die Angaben auf Informationen der ABDA-Datenbank beruhen, Quellenangaben zu den einzelnen Interaktionen fehlen jedoch, sodass hier keine Punktevergabe erfolgen konnte. Auch Apotheken Umschau arbeitet ohne Ranking-System und gibt lediglich an, ob eine „Wechselwirkung, oder eine schwere Wechselwirkung“ vorhanden sei, weshalb hier keine Punktevergabe erfolgen konnte. Pharmakokinetische Bewertungen finden genauso wenig statt wie Filtereinstellungen, oder die Möglichkeit erweiterter Suchkriterien. Da auch die Apotheken Umschau kein mehrteiliges Ranking-System vorweist, wird lediglich zwischen Vorhandensein einer „schweren Wechselwirkung“ und einer Wechselwirkung überhaupt unterschieden. Interessanterweise lag der Anteil der „schweren Wechselwirkungen“ mit 70% deutlich höher, als der Anteil der übrigen Wechselwirkungen mit 30%.

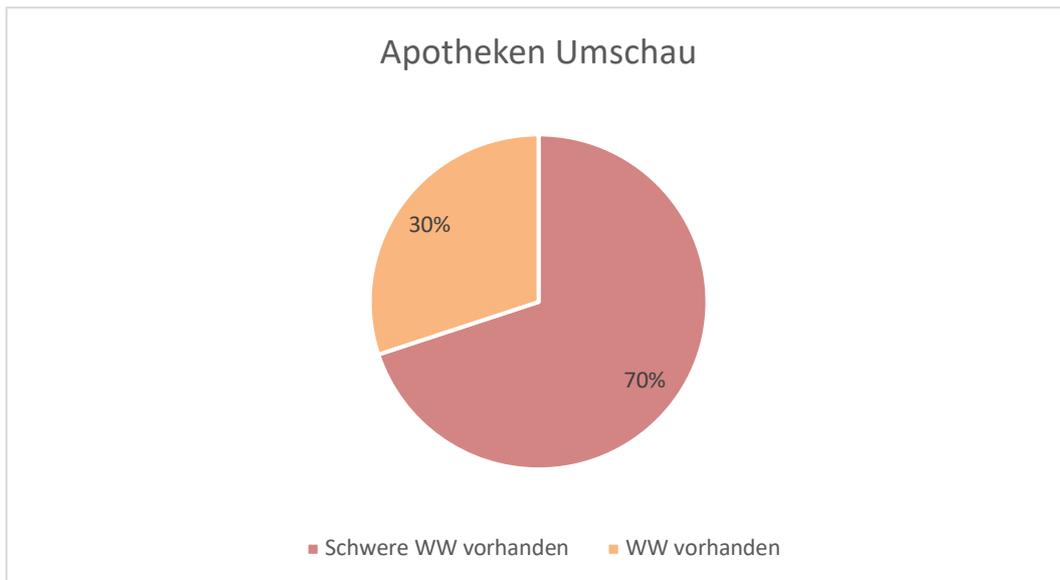


Abbildung 26: Apotheken Umschau, Wechselwirkungen nach Rankingsystem

Am häufigsten wurden mit 68% Wechselwirkungen zwischen zwei psychiatrischen Medikamenten angegeben, Wechselwirkungen zwischen zwei somatischen Medikamenten lagen lediglich bei 16% und gemischte Interaktionspaare waren mit 17% vertreten.

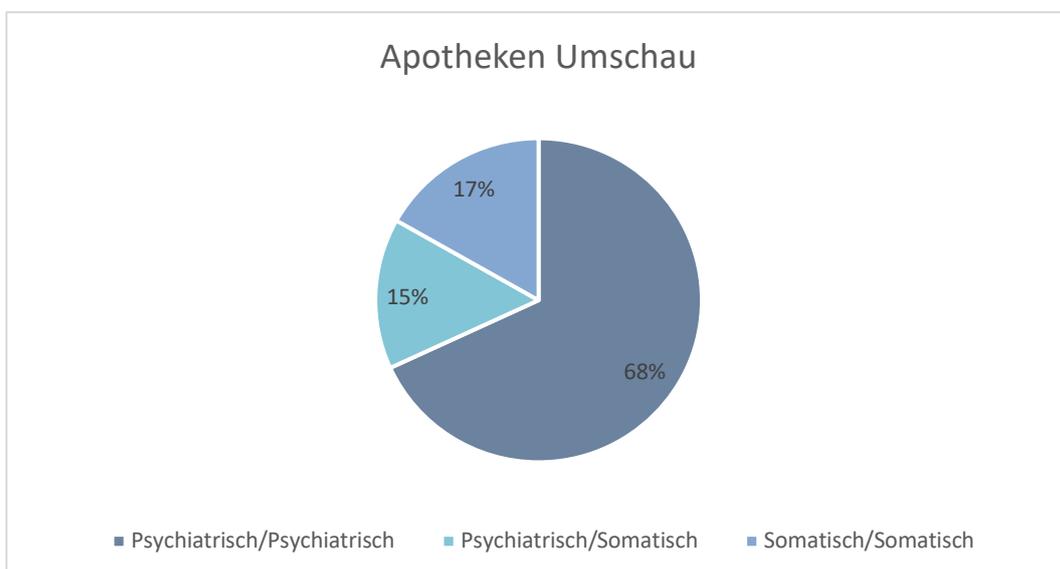


Abbildung 27: Apotheken Umschau, Wechselwirkungen

### 3.5.4 arznei-telegramm

Die Datenbank von arznei-telegramm erreicht mit nur einem Punkt für Vollständigkeit den insgesamt vorletzten Platz und den letzten Platz in der Gruppe der kostenpflichtigen Datenbanken.

Ausgegebene Wechselwirkungen werden lediglich in „klinisch bedeutsam“ und „fraglich klinisch bedeutsam“ unterteilt, weshalb hier keine Punktevergabe für die Ergebnisdarstellung erfolgen konnte. Auch alle anderen Kriterien konnten nicht erfüllt werden, weshalb arznei-telegramm insgesamt sehr schlecht abschneidet.

Die Ergebnispräsentation erschien unübersichtlich und irreführend. Insgesamt wurden bei 104 eingeschlossenen Patienten 132 Interaktionspaare mit Wechselwirkung gefunden. Zwar liegt auch hier der größte Anteil mit 45% bei Wechselwirkungen zwischen zwei psychiatrischen Medikamenten, jedoch waren die Wechselwirkungen zwischen zwei somatischen Medikamenten mit 39% ähnlich stark vertreten.

Am wenigsten Wechselwirkungen ergaben sich mit 16% für die gemischten Paare. Um die ausgegebenen Interaktionen einzuordnen, bedient sich arznei-telegramm eines fragwürdigen Bewertungssystems, welches lediglich zwischen „klinisch bedeutsam“ und „fraglich klinisch bedeutsam“ unterscheidet. Bei Eingabe zweier Wirkstoffe generiert arznei-telegramm häufig mehr als einen Interaktionshinweis und es werden sowohl „klinisch bedeutsame“, als auch „fraglich klinisch bedeutsame“ Hinweise für das gleiche Interaktionspaar ausgegeben. Da sich die Hinweise inhaltlich jedoch häufig ähneln oder gar wiederholen und die gleichen Hinweise mit unterschiedlichen Worten beschrieben werden, macht eine prozentuale Aufteilung der beiden Warnstufen keinen Sinn.

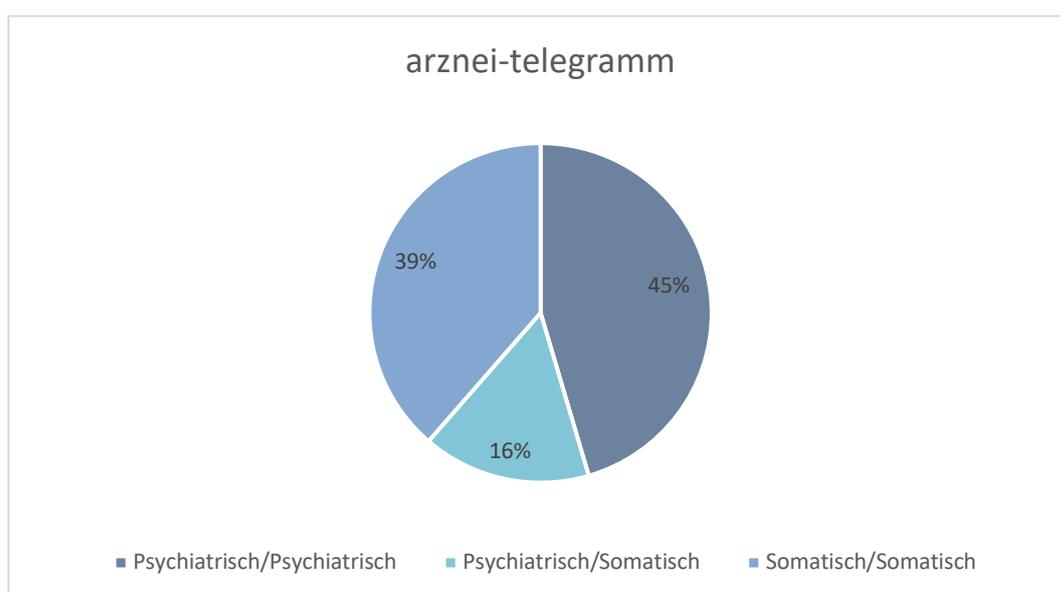


Abbildung 28: arznei-telegramm, Wechselwirkungen

### 3.5.5 ABDA

Die ABDA-Datenbank erreicht mit insgesamt 6 von 12 möglichen Punkten den sechsten Platz und liegt damit im Mittelfeld. Der Punkt für Vollständigkeit konnte nicht vergeben werden, da der Wirkstoff „Piracetam“ fehlte. Punkte erhielt die ABDA-Datenbank für ihre umfangreichen Quellenangaben, inklusive Angaben suffizienter Evidenz, sowie der Einbeziehung aktueller Literatur (Fachliteratur und klinische Studien). Die ABDA-Datenbank ist die einzige der eingeschlossenen Datenbanken, die den Punkt „Aktualität“ mit mindestens einer aktuellen (Alter <5 Jahre) Quellenangabe zu jeder gefundenen Wechselwirkung vollständig erfüllt. Zwar enthält die ABDA-Datenbank ein Ranking-System, jedoch sind deutlich mehr als vier verschiedene Bewertungsstufen vorhanden, weshalb hier kein Punkt vergeben werden konnte. Ebenso fehlen konsequente Informationen zur Pharmakogenetik, sowie zur Patientenindividualität, weshalb die Datenbank hier Punkte verliert. Als reines Arzneimittelmodul fehlt außerdem die Möglichkeit nach Genussmitteln zu suchen. Hervorzuheben ist die Möglichkeit Filtereinstellungen zu verwenden. Dieses Kriterium erfüllt neben der ABDA-Datenbank nur die Datenbank von Scholz online.

Insgesamt liegt die ABDA-Datenbank jedoch nur im Mittelfeld aller untersuchten Datenbanken, was angesichts ihrer weiten Verbreitung und Bedeutung, insbesondere im pharmazeutischen Bereich, überrascht. In der ABDA-Datenbank wurden insgesamt 105 Wechselwirkungen gefunden. Von diesen bestand der mit Abstand größte Teil mit 69% aus Wechselwirkungen zwischen zwei psychiatrischen Medikamenten. Die somatischen und gemischten Paare lagen mit 16% und 15% mit großem Abstand dahinter.

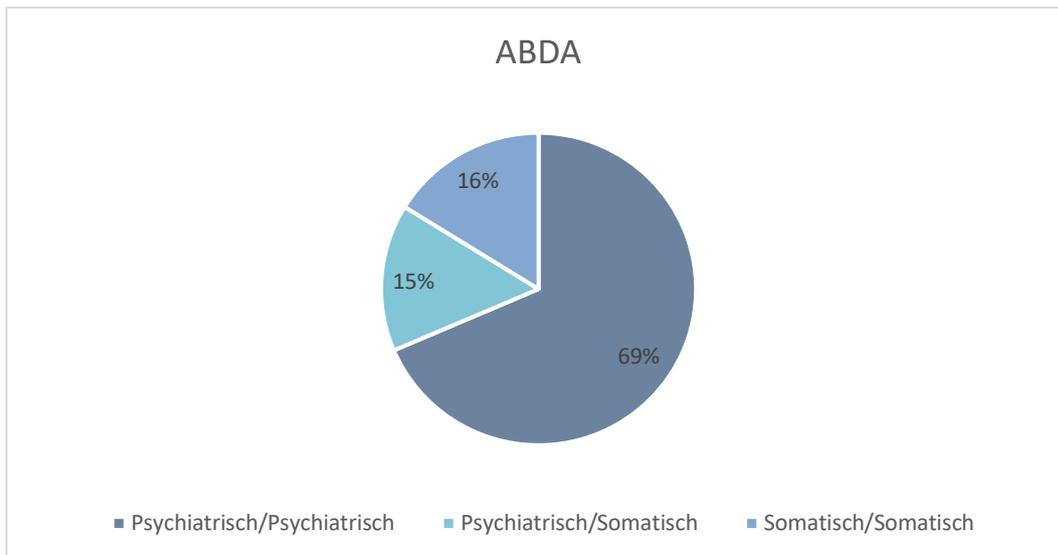


Abbildung 29: ABDA, Wechselwirkungen

Die ABDA-Datenbank verwendet ein umfangreiches, insgesamt 8-teiliges Bewertungssystem. Den beiden höchsten Kategorien (mit kontraindizierten Interaktionen) wurden in unserer Studie keine Interaktionen zugeordnet. In der dritten Stufe („schwerwiegende Folgen möglich – vorsichtshalber kontraindiziert“) wurden 2% aller ausgegebenen Wechselwirkungen eingeordnet. Der weitaus größte Teil liegt auch hier mit 55% im Mittelfeld, was die ABDA-Datenbank mit „Überwachung bzw. Anpassung nötig“ betitelt. Die restlichen Wechselwirkungen verteilen sich auf die vier übrigen Kategorien, wie im Diagramm dargestellt.

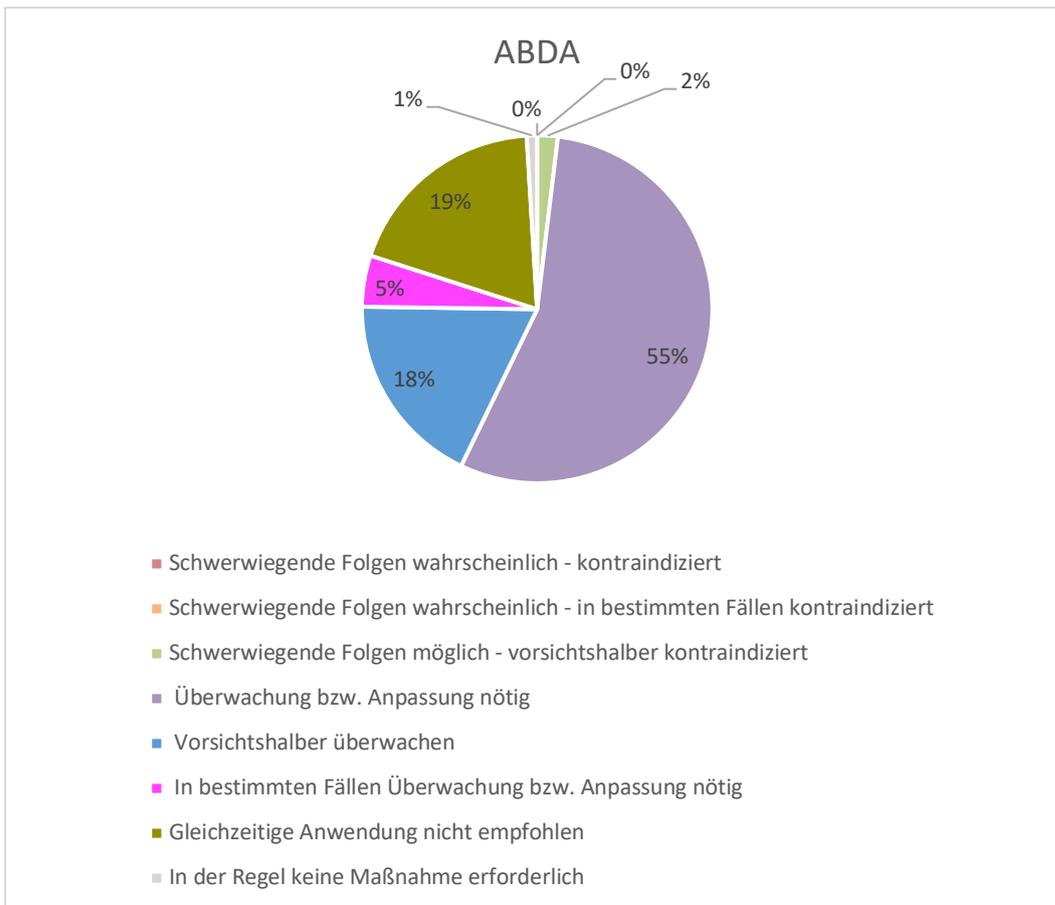


Abbildung 30: ABDA, Wechselwirkungen nach Rankingsystem

### 3.5.6 AiDKlinik

Das im Universitätsklinikum Frankfurt verwendete Interaktionsprogramm „AiDKlinik“ erzielte insgesamt nur 5 Punkte und erreichte damit gemeinsam mit der US-amerikanischen Datenbank drugs.com nur den siebten Platz und bemerkenswerterweise den vorletzten Platz in der Gruppe der kostenpflichtigen Datenbanken.

In der AiDKlinik Datenbank waren alle Wirkstoffe erfasst, sodass die Datenbank hier einen Punkt erhielt. Leider fehlten Referenz- und Quellenangaben gänzlich, sodass hier keine Punktevergabe erfolgen konnte. Punkten konnte AiDKlinik mit dem übersichtlichen, vierstufigen Ranking-System. Zwar existiert mit der Kategorie „Widersprüchliche Untersuchungen/Erkenntnisse“ ein zusätzlicher Reiter, da dieser jedoch kein Teil des Bewertungssystems ist, konnte AiDKlinik das Kriterium dennoch erfüllen. Als eine von nur drei Datenbanken bietet AiDKlinik die Möglichkeit individuelle

Patientendaten abzuspeichern. Diese Möglichkeit bieten sonst nur die Datenbanken von mediQ und ifap. Außerdem konnte ein Punkt für die umfangreichen klinischen Empfehlungen vergeben werden. Leider fehlten Informationen zu pharmakogenetischen Eigenschaften. Außerdem sind Filtereinstellungen ebenso wenig möglich wie die Suche nach legalen, oder illegalen Genussmitteln, sodass hier keine Punktevergabe erfolgen konnte. Insgesamt schneidet AiDKlinik mit 5 von 11 möglichen Punkten nur unterdurchschnittlich ab, und erreichte nur den insgesamt siebten Platz. In der Datenbank von AiDKlinik fanden sich mit insgesamt 83 Treffern verhältnismäßig wenige Wechselwirkungen und der größte Anteil bestand mit 49% auch hier aus rein psychiatrischen Interaktionen. Jedoch waren rein somatische Interaktionen mit anteilig 41% ähnlich stark vertreten und für diese Datenbank lagen nur die gemischten Interaktionspaare mit 10% deutlich hinter den rein psychiatrischen Paaren. Der größte Teil der ausgegebenen Wechselwirkungen lag mit 41% im Bereich der mittelschweren Interaktionen. 14% wurden als „klinisch schwerwiegend“ und 16% als „leicht“ eingeordnet. Ein großer Teil der ausgegebenen Wechselwirkungen wurde als „klinisch irrelevant“ verbucht (28%). In AiDKlinik ist mit der Kategorie „Widersprüchliche Untersuchungen/Erkenntnisse“ eine zusätzliche, dem Ranking-System nicht direkt zugehörige, Stufe enthalten. Dieser wurden insgesamt 1% aller ausgegebenen Wechselwirkungen zugeordnet.

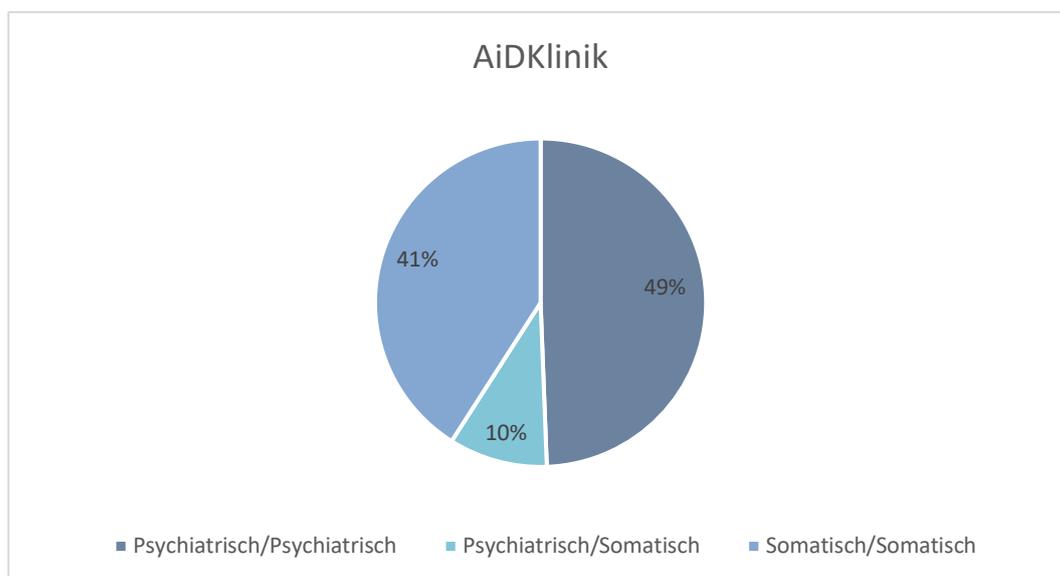


Abbildung 31: AiDKlinik, Wechselwirkungen

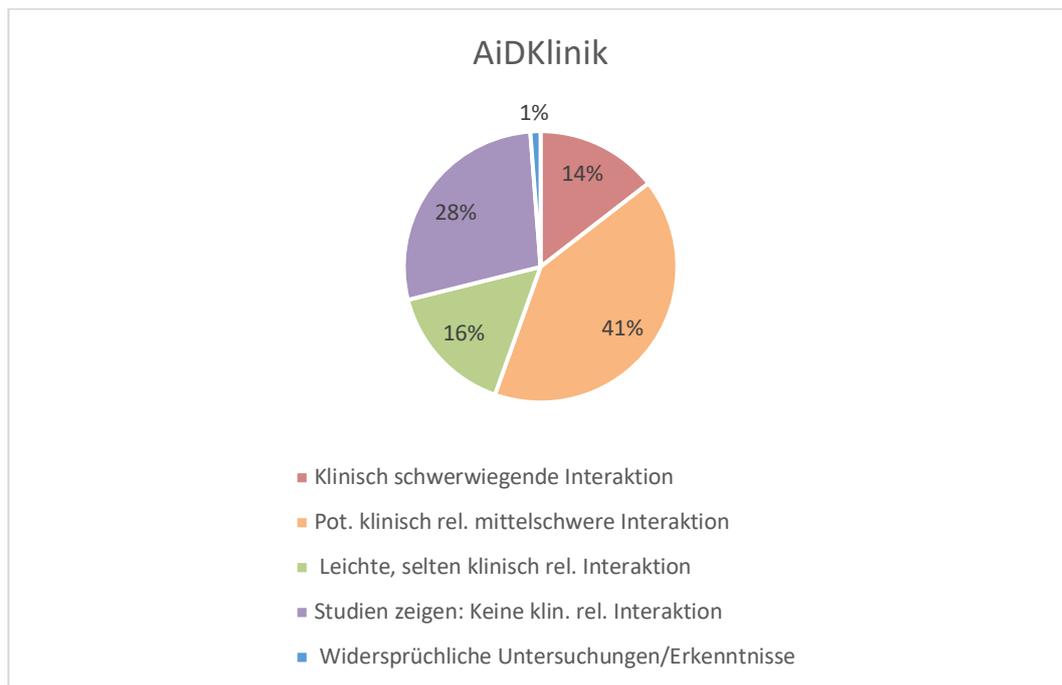


Abbildung 32: AiDKlinik, Wechselwirkungen nach Rankingsystem

### 3.5.7 ifap

Die ifap-Datenbank erreichte mit insgesamt 8,5 Punkten gemeinsam mit der Datenbank von PGXperts die höchste Punktzahl und damit den ersten Platz.

Einen Punkt verlor ifap durch die fehlende Möglichkeit Filtereinstellungen zu verwenden. Außerdem bietet diese Datenbank keine erweiterten Suchkriterien an. Nur Arzneimittel, beziehungsweise Medizinprodukte mit Arzneimittelcharakter können auf Wechselwirkungen überprüft werden. Außerdem musste ein halber Punkt für die Aktualität abgezogen werden, da nicht für jede Arzneimittelinteraktion auch eine den Aktualitätskriterien entsprechende Referenz angegeben wurde.

In ifap waren alle Wirkstoffe vorhanden und somit konnte das Kriterium für Vollständigkeit erfüllt werden, ebenso wie die Kriterien zur Ergebnisdarstellung und einem maximal vierstufigen Rankingsystem. Aufgrund der durchgängigen Angaben suffizienter Referenzen wird der Punkt „Suffiziente Evidenz“ genau wie der Punkt „Pharmakogenetik“ bei umfassenden Angaben zu pharmakogenetischen Eigenschaften vollständig erfüllt. Zusätzlich ist die Speicherung von Patientendaten möglich und diese können zur

Gefahrenbewertung bei der Arzneimittelverschreibung miteinbezogen werden. Diese Möglichkeit bieten neben ifap nur mediQ und AidKlinik an. In ifap enthalten ist der Wechselwirkungscheck „Therafox Pro“, der insgesamt 110 Wechselwirkungen finden konnte. Erneut fanden sich mit großem Abstand die meisten Wechselwirkungen mit 47% zwischen zwei psychiatrischen Medikamenten. Weitaus weniger Wechselwirkungen fanden sich mit 28% zwischen somatischen und mit 25% zwischen gemischten Interaktionspaaren.

Nur 2% aller gefundenen Wechselwirkungen wertete der „Therafox Pro“ als schwer und 1% wurden in der niedrigsten Kategorie „Minimal“ gewertet. Mit anteilig 55% und 43% wurden die allermeisten Wechselwirkungen in den Kategorien „Mittel“ und „Gering“ eingestuft.

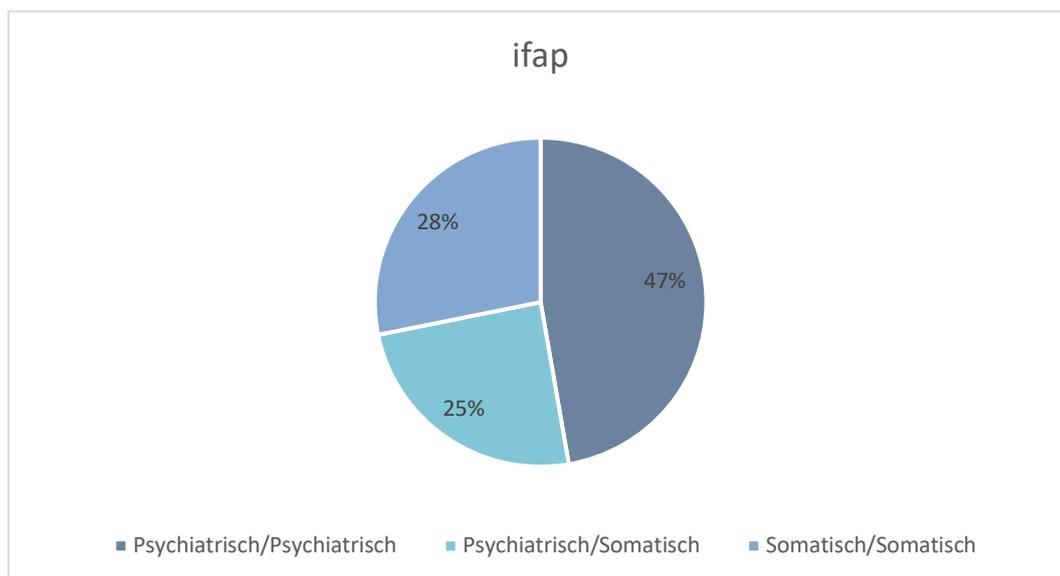


Abbildung 33: ifap, Wechselwirkungen

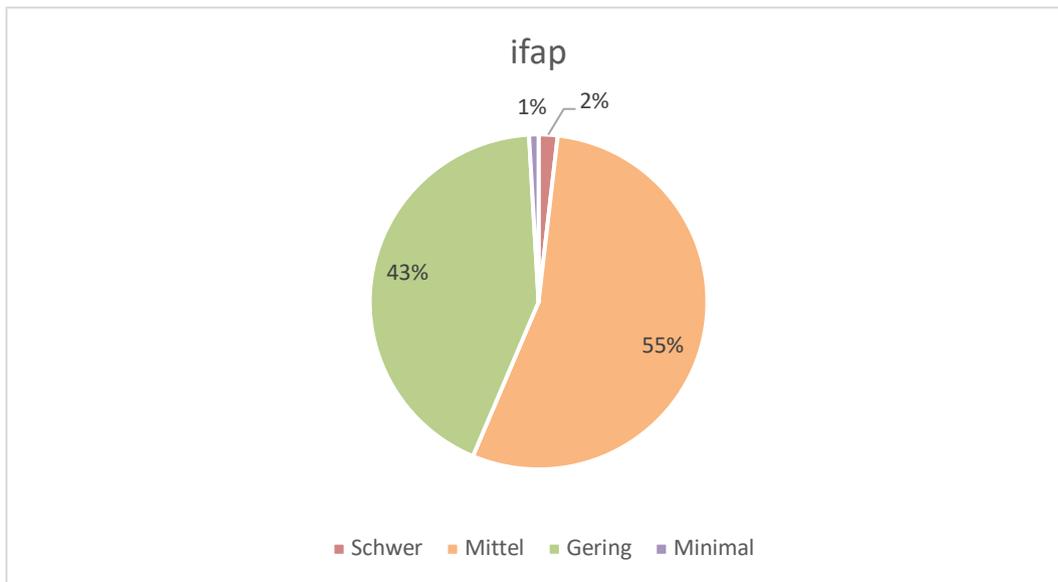


Abbildung 34: ifap, Wechselwirkungen nach Rankingsystem

### 3.5.8 PGXperts

Neben ifap ist PGXperts die zweite Datenbank die 8,5 Punkte und damit den ersten Platz belegen konnte.

Alle eingeschlossenen Wirkstoffe waren in der Datenbank vorhanden und die Wechselwirkungen wurden mit Hilfe eines übersichtlichen dreistufigen Rankingsystems klassifiziert. Kontinuierliche Quellenangaben inklusive evidenzbasierter Studien waren vorhanden, sodass PGXperts die Kriterien hier ebenfalls vollständig erfüllte. Jedoch verlor auch PGXperts einen halben Punkt beim Aktualitätskriterium, da genau wie bei der ifap-Datenbank aktuelle Referenzen nur teilweise und nicht kontinuierlich verwendet wurden. Außerdem lässt PGXperts im Gegensatz zur ifap-Datenbank Möglichkeiten zur Berücksichtigung von Patientenindividualität vermissen, sodass hier ein Punkt verloren ging. Auch hier war es nicht möglich Filtereinstellungen zwecks Vermeidung von Over-Alerting zu verwenden. Die Kriterien „Pharmakogenetik“ und „Klinische Empfehlung“ werden durch Bereitstellung umfangreicher Informationen vollständig erfüllt.

Als eine von wenigen Datenbanken bietet PGXperts außerdem die Möglichkeit erweiterte Suchkriterien zu nutzen. Neben der Suche nach Nahrungs- und Genussmitteln kann sogar eine Suche nach pharmakogenetischen Kriterien erfolgen, was PGXperts in der Kategorie „Erweiterte Suchkriterien“ einzigartig

macht.

Mit 71% rein psychiatrischen Wechselwirkungen bei insgesamt 111 Treffern ergeben sich auch für PGXperts anteilig die meisten Wechselwirkungen zwischen zwei psychiatrischen Medikamenten. Nur 11% aller Wechselwirkungen waren somatischen Paare und 18% entfielen auf die gemischten Paare.

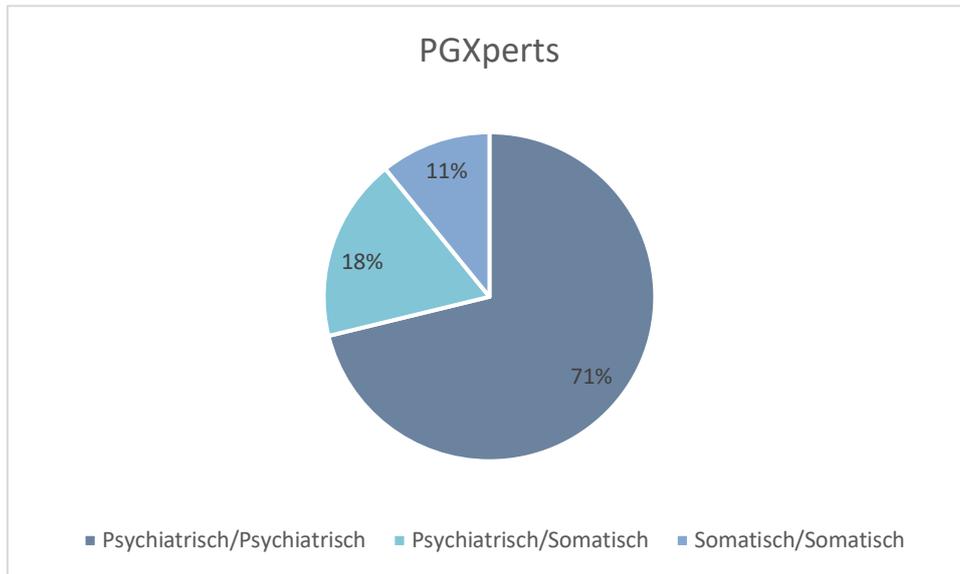


Abbildung 35: PGXperts, Wechselwirkungen

Erstaunlicherweise ordnete PGXperts 71% aller gefundenen Wechselwirkungen als „schwer“ ein, nur 23% als „mittelschwer“ und ein geringer Prozentteil von 6% wurde in der Kategorie „leicht“ eingeordnet.

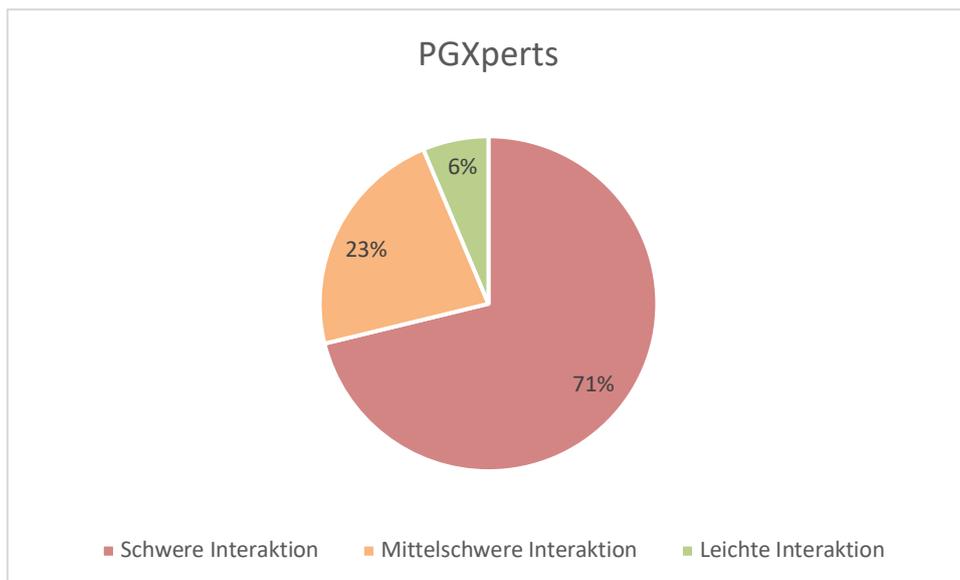


Abbildung 36: PGXperts, Wechselwirkungen nach Rankingsystem

### 3.5.9 PSIAC

Die PSIAC-Datenbank erreichte mit 6,5 Punkten einen halben Punkt mehr als die ABDA-Datenbank und erreichte in der Gesamtbewertung den insgesamt fünften Platz.

Ein Punkt wurde die Erfassung aller Wirkstoffe vergeben. PSIAC erhielt jedoch nur einen halben Punkt für die Angabe von Quellen, da die Angabe von Referenzliteratur nur lückenhaft und unvollständig erfolgte. Auch der Punkt für die Quellenaktualität konnte nicht vergeben werden, da die angegebene Referenzliteratur die 5-Jahresgrenze überschritt. Bei Angabe suffizienter Evidenz erhielt PSIAC hierfür einen Punkt, ebenfalls für den Punkt „Ergebnisdarstellung“ bei vorhandenem Rankingsystem. Da dieses die Höchstanzahl von vier Stufen mit insgesamt acht verschiedenen Stufen jedoch deutlich überschritt, verlor PSIAC hier einen Punkt. Ausreichende Informationen zu Pharmakogenetik waren vorhanden, sodass PSIAC hier einen Punkt erhielt. Wie bei den meisten anderen Datenbanken fehlten in PSIAC Möglichkeiten zur Eingabe von Patientendaten, ebenso wie Filtereinstellungen zur Vermeidung von klinisch irrelevanten Informationen. Die Rubrik „Klinische Empfehlung“ wurde vollständig erfüllt. Ebenso bietet PSIAC die Möglichkeit nach Wechselwirkungen mit Genuss-/Rausch-oder Lebensmitteln zu suchen, weshalb hier ebenfalls ein Punkt vergeben werden konnte.

In der PSIAC Datenbank ließen sich insgesamt 165 Wechselwirkungen finden und gehört damit zu den Datenbanken mit den meisten Treffern. Neben 60% psychiatrischer Interaktionen liegt für PSIAC auch die Trefferquote für gemischte Interaktionspaare mit 30% verhältnismäßig hoch. Der Anteil somatischer Interaktionspaare liegt lediglich bei 10%. PSIAC arbeitet mit einem umfangreichem und teilweise undurchsichtigem Bewertungssystem. Die letzten vier Stufen, bestehend aus: „Kombination ohne bisher bekanntes Interaktionsrisiko, unkritische, sinnlose und etablierte Kombination“ beschreiben keine potenziellen Wechselwirkungen und blieben für die Studie daher unberücksichtigt.

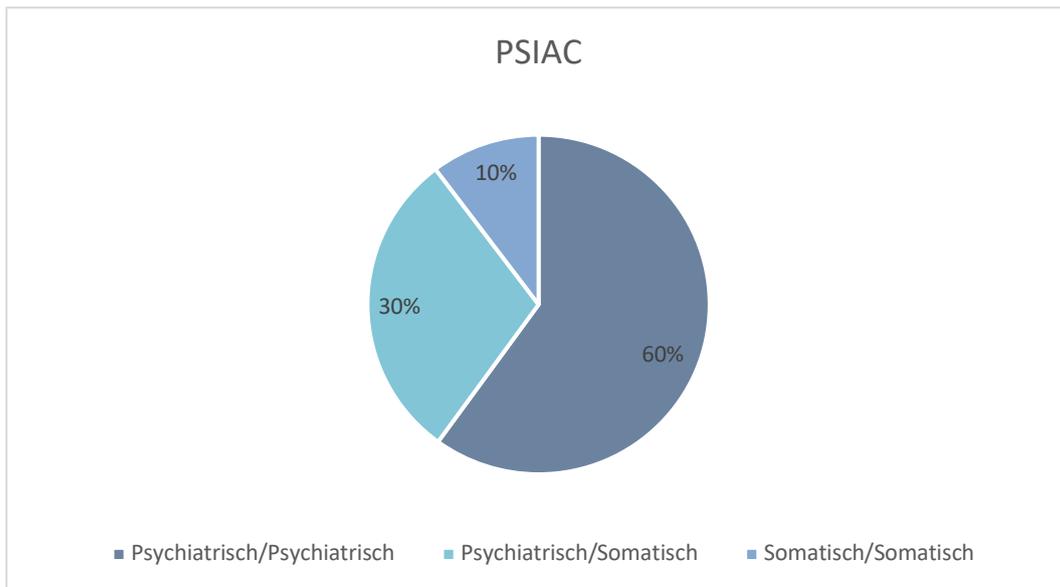


Abbildung 37: PSIAC, Wechselwirkungen

In der höchsten Stufe („CAVE, Kombination mit Risiko einer schwerwiegenden Interaktions-unerwünschten Arzneimittelwirkung) wurden 4% aller 165 Interaktionen eingeordnet. Weitaus mehr Interaktionen wurden den mittleren und niedrigeren Kategorien mit 30%, 42% und 24% zugeordnet, wie im Diagramm dargestellt.

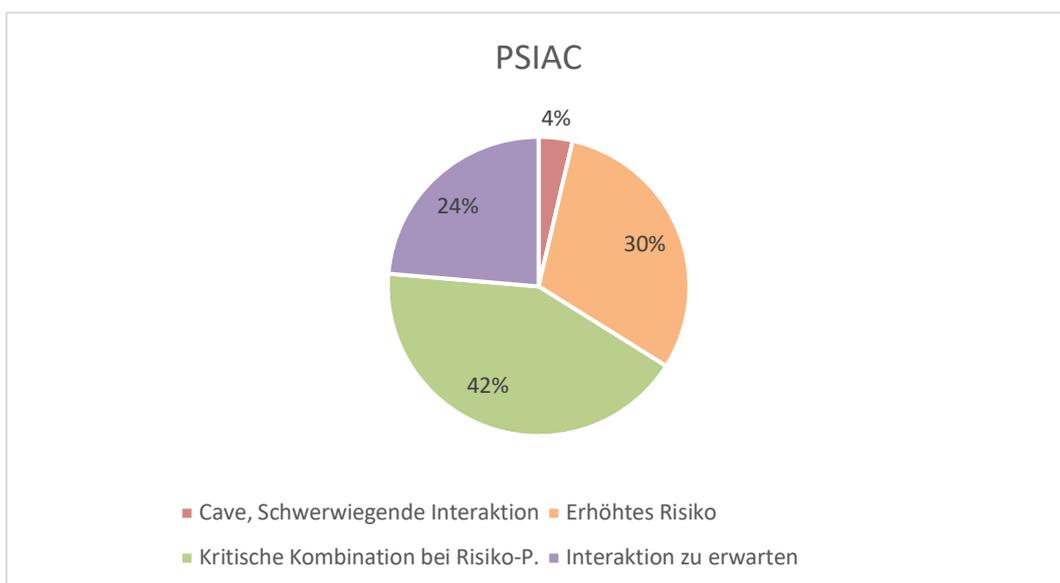


Abbildung 38: PSIAC, Wechselwirkungen nach Rankingsystem

### 3.5.10 mediQ

Die schweizerische Datenbank mediQ erreichte insgesamt 8 von 11 möglichen Punkten und liegt damit nur einen halben Punkt hinter den beiden Spitzenreitern ifap und PGXperts.

Alle eingeschlossenen Wirkstoffe waren in mediQ erfasst und Punkte konnten sowohl für die Angabe von Quellen, als auch für die Bereitstellung suffizienter Evidenz vergeben werden. Außerdem sammelte mediQ Punkte für die übersichtliche Ergebnisdarstellung, Angaben zur Pharmakogenetik, klinischen Empfehlungen und der Möglichkeit neben der Suche nach Arzneistoffen auch nach genetischen Kriterien, Genuss- und Rauschmitteln zu suchen. Neben PGXperts ist mediQ die einzige Datenbank die solch eine umfassende Suche, inklusive der Einbeziehung von Pharmakogenetik ermöglicht. Auch mediQ konnte den Punkt „Quellenaktualität“ nicht erfüllen, ebenso wenig wie „Patientenindividualität“ und „Filter“. Dieses sind die drei Themengebiete für die mediQ Punkte verliert und daher insgesamt 8 Punkte erreicht. In mediQ wurden mit insgesamt 308 Treffern mit Abstand die meisten Wechselwirkungen gefunden. Mit 40% war auch hier der Anteil rein psychiatrischer Wechselwirkungen, gefolgt von den gemischten Interaktionen mit 37% und den somatischen Interaktionen mit 23%, am höchsten. Zwar wurden in mediQ die meisten Interaktionen gefunden, der weitaus größte Teil (73%) wurde jedoch als „gering“ bedeutsam klassifiziert. Bei 25% lag der Anteil der durchschnittlichen Interaktionen und nur 1% wurde in der höchsten Kategorie „hoch“ eingeordnet.

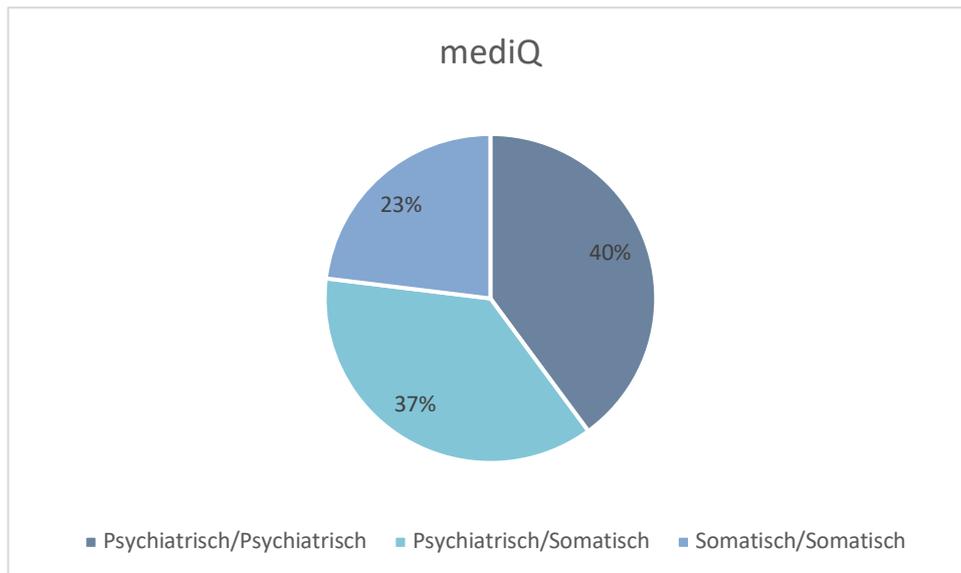


Abbildung 39: mediQ, Wechselwirkungen

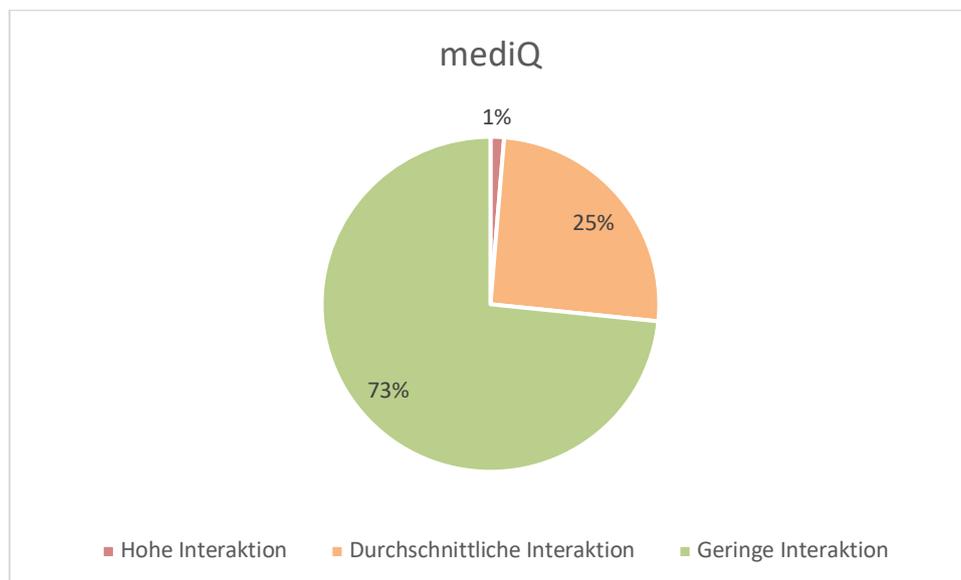


Abbildung 40: mediQ, Wechselwirkungen nach Rankingsystem

### 3.5.11 Scholz online

Die letzte eingeschlossene Datenbank ist Scholz online. Mit 7,5 Punkten schafft Scholz online einen halben Punkt weniger als mediQ und erreicht in der Gesamtbewertung den insgesamt dritten Platz.

Alle relevanten Wirkstoffe waren in der Datenbank von Scholz online vorhanden. Bei jedoch fehlenden Quellenangaben verlor die Datenbank gleich drei Punkte, da so auch die Kriterien für Aktualität und suffiziente Evidenz nicht erfüllt wurden. Scholz online enthält, wie die meisten der kostenpflichtigen Datenbanken ein

übersichtliches Ranking-System mit insgesamt vier Stufen, sodass hier die erforderlichen Kriterien erfüllt wurden und Scholz online die beiden Punkte erhielt.

Ebenso wurden die Kriterien zu Pharmakogenetik und klinischen Empfehlungen erfüllt. Als eine von nur drei Datenbanken ermöglicht Scholz online die Eingabe und Berücksichtigung individueller Patientendaten wie eine bestehende Schwangerschaft, oder das Vorliegen einer Niereninsuffizienz. Außerdem ist es in Scholz online möglich „klinisch irrelevante Ergebnisse“ auszublenden, was das wichtige Kriterium des „Over Alertings“ erfüllt. Dieses sticht besonders heraus, da das Kriterium „Filter“ insgesamt sehr schlecht abschloss.

Die ABDA-Datenbank ist neben Scholz online die einzige Datenbank, die diesen Punkt erfüllen konnte. In letzter Instanz verliert Scholz online einen Punkt aufgrund eingeschränkter Suchkriterien. Neben Arzneimitteln ist Alkohol das einzig enthaltene Genussmittel nach dem explizit gesucht werden kann, weshalb Scholz online für das Kriterium „Erweiterte Suchkriterien“ nur einen halben Punkt erhielt. Mit 202 Treffern waren in der Datenbank von Scholz online nach mediQ die meisten Wechselwirkungen zu finden. 56% aller Wechselwirkungen waren den rein psychiatrischen Interaktionspaaren zuzuordnen, 25% den rein somatischen und 19% entfielen auf die gemischten Paare.

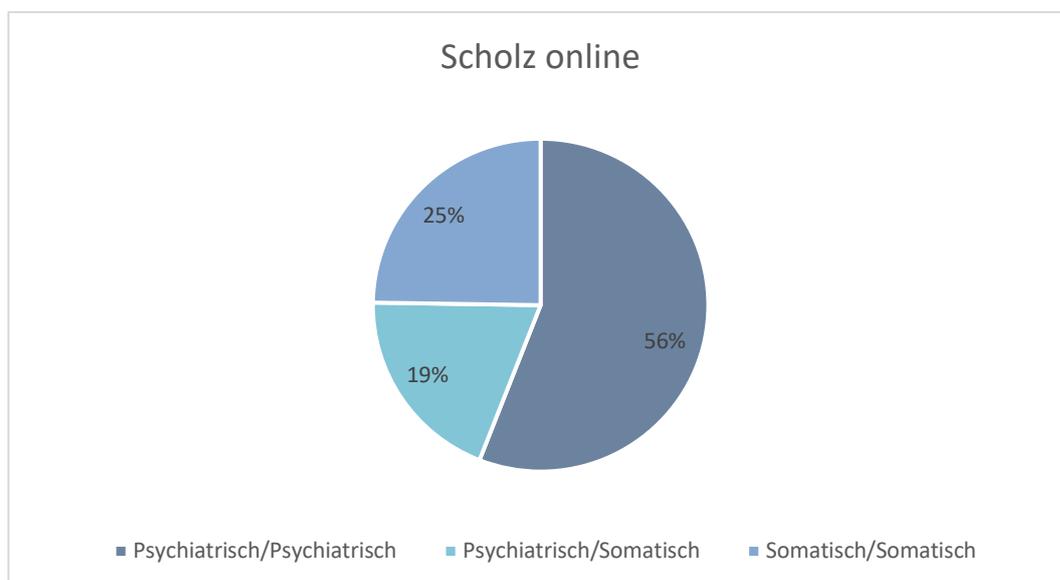


Abbildung 41: Scholz online, Wechselwirkungen

Mehr als die Hälfte aller Wechselwirkungen (58%) wurden bezüglich ihrer Schwere im Mittelfeld („bedeutsame Relevanz“) eingeordnet, mit 28% lag jedoch auch die Rate an Wechselwirkungen, die als schwerwiegend eingeordnet wurden („gefährliche Relevanz“) verhältnismäßig hoch. Nur 11% aller Wechselwirkungen wurden als „geringwertig“ eingestuft und 2% entfielen auf die letzte Kategorie „unklare Relevanz“).

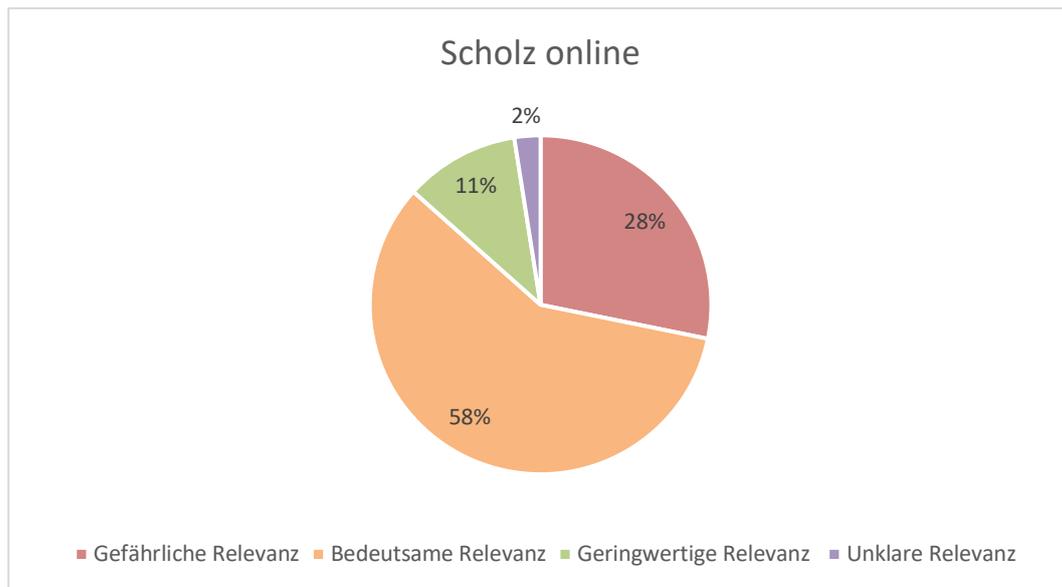


Abbildung 42: Scholz online, Wechselwirkungen nach Rankingsystem

### 3.6 Trefferquote

Betrachten wir die Treffer der Datenbanken (Anzahl der gefundenen Wechselwirkungen) im Verhältnis zu allen untersuchten Interaktionspaaren entsteht die „Trefferquote“. Aus allen eingeschlossenen Arzneimitteln ist die Gesamtzahl der maximal möglichen unterschiedlichen Interaktionspaare 4851. Untersuchte Kombinationen und in die Studie eingeschlossen wurden 560 Interaktionspaare, die nachfolgend die 100% bilden. Von den 560 Interaktionspaaren sind 56 doppelte Kombinationen. Unter „Trefferquote“ berücksichtigt wurden alle ausgegebenen Wechselwirkungen, unabhängig der Einordnung in die jeweiligen Bewertungssysteme und ihrer klinischen Relevanz. Im Median erreichten die Datenbanken für die insgesamt Trefferquote 25%.

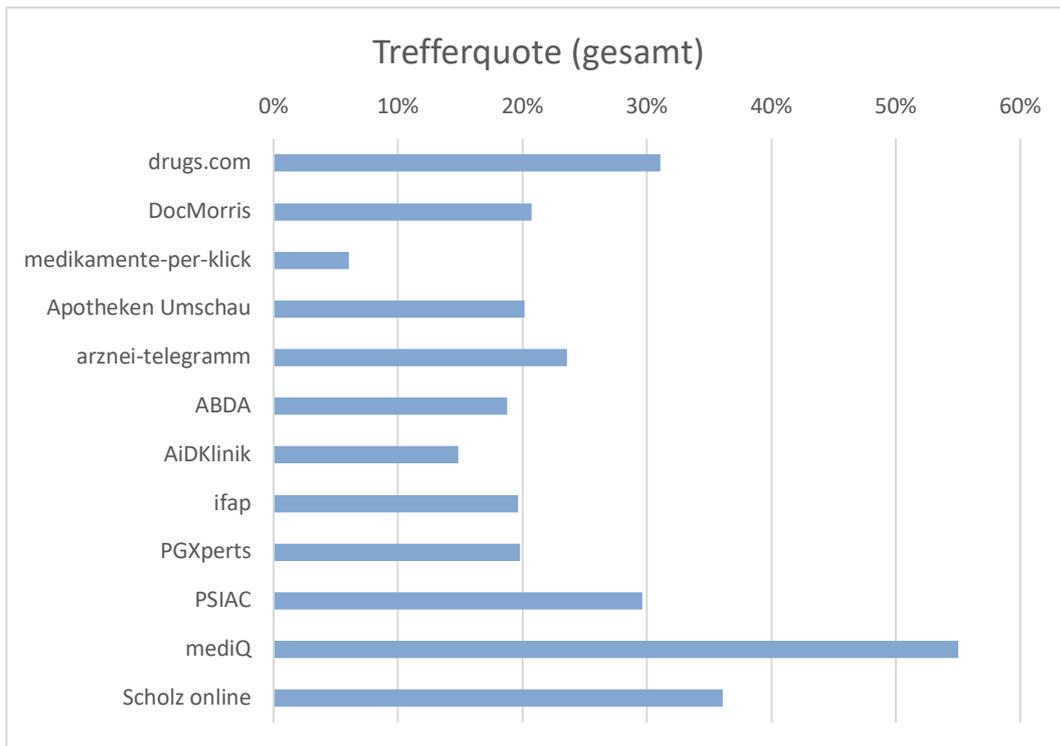


Abbildung 43: Trefferquote gesamt

Im oben dargestellten Diagramm zeigt sich, dass mediQ mit insgesamt 55% (308 gefundene Wechselwirkungen) die insgesamt höchste Trefferquote aufweist. Mit größerem Abstand folgen Scholz online mit insgesamt 36% und drugs.com mit 31%. Drugs.com erzielt hier im separaten Vergleich der kostenfreien Datenbanken das deutlich beste Ergebnis.

Im Mittelfeld liegen PSIAC mit 30%, arznei-telegramm mit 24%, die Interaktionsdatenbank von DocMorris mit 21% und die Datenbanken der Apotheken Umschau, ifap und PGXperts mit jeweils 20%. Auf den hinteren Rängen liegen ABDA mit 19% und AidKlinik mit 15%. Mit nur 6% Trefferquote liegt der Interaktionscheck der Online-Apotheke medikamente-per-klick.de mit deutlichem Abstand auf dem letzten Rang.

### 3.6.1 Trefferquote psychiatrische Interaktionen

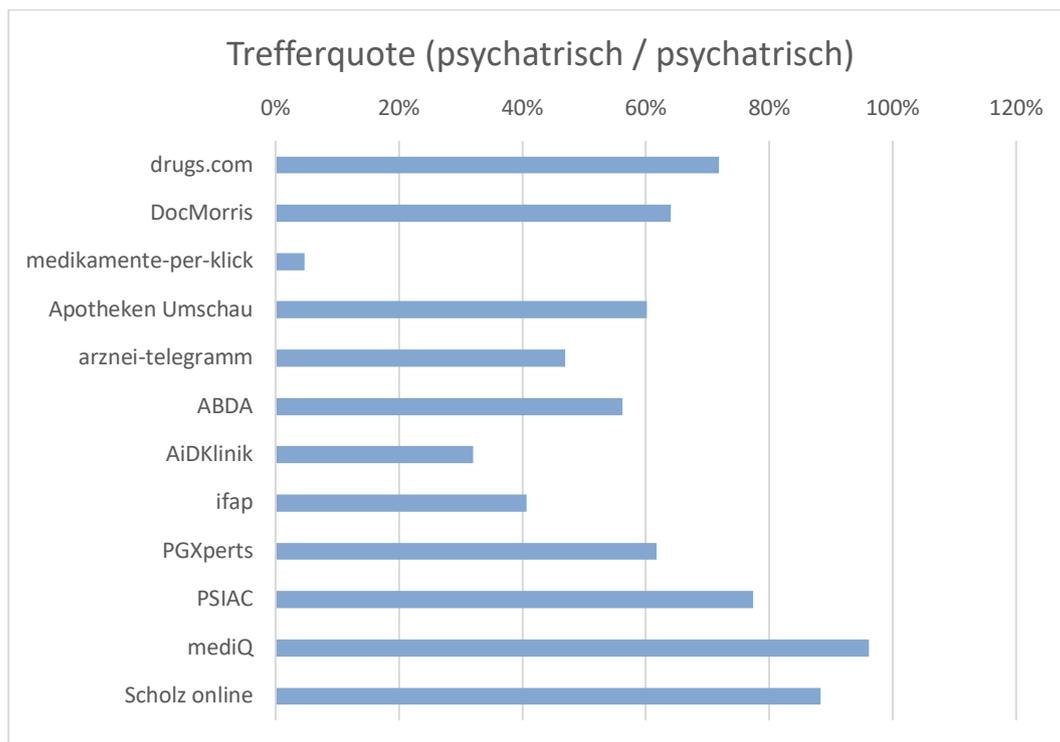


Abbildung 44: Trefferquote für psychiatrische Interaktionspaare

Betrachtet man die Trefferquote zwischen zwei psychiatrischen Wirkstoffen ergibt sich ein ähnliches Bild mit nur leichten Abweichungen. 128 Interaktionspaare bestanden aus zwei psychiatrischen Wirkstoffen – die Zahl 128 gilt nachfolgend als 100%. Im Vergleich mit der insgesamt und der Trefferquote zwischen somatischen Wirkstoffen fällt auf, dass die Trefferquote für psychiatrische Medikamente deutlich am höchsten ist und sogar 7 der eingeschlossenen 12 Datenbanken eine Trefferquote von 60% oder mehr erreichen. Der Median für alle Datenbanken liegt hier dementsprechend hoch und bei 58%. mediQ erreicht auch hier das mit Abstand beste Ergebnis und liegt mit 96% und 123 Treffern nah an den 100%. Scholz online liegt auch hier auf dem zweiten Platz und erreicht 88%. PSIAC liegt mit 77% kurz vor drugs.com mit 72%. Auch hier erreicht drugs.com also das beste Ergebnis unter den kostenfreien Datenbanken. Im Mittelfeld liegen DocMorris mit 64%, PGXperts mit 62%, die Apotheken Umschau mit 60% und die ABDA-Datenbank mit insgesamt 56%. Auf den hinteren Plätzen liegt die Datenbank von arznei-telegramm mit insgesamt 47%,

gefolgt von der ifap Datenbank mit 41% und AidKlinik mit 32%. Medikamente-per-klick.de erzielt erneut das schlechteste Ergebnis und liegt deutlich abgeschlagen und auf dem letzten Platz mit 6%.

### 3.6.2 Trefferquote für gemischte Interaktionspaare

In die Studie wurden 202 Interaktionspaare eingeschlossen, die aus jeweils einem psychiatrischen und einem somatischen Medikament bestehen. Mit 14% Trefferquote ist der Median für alle eingeschlossenen Datenbanken recht schwach.

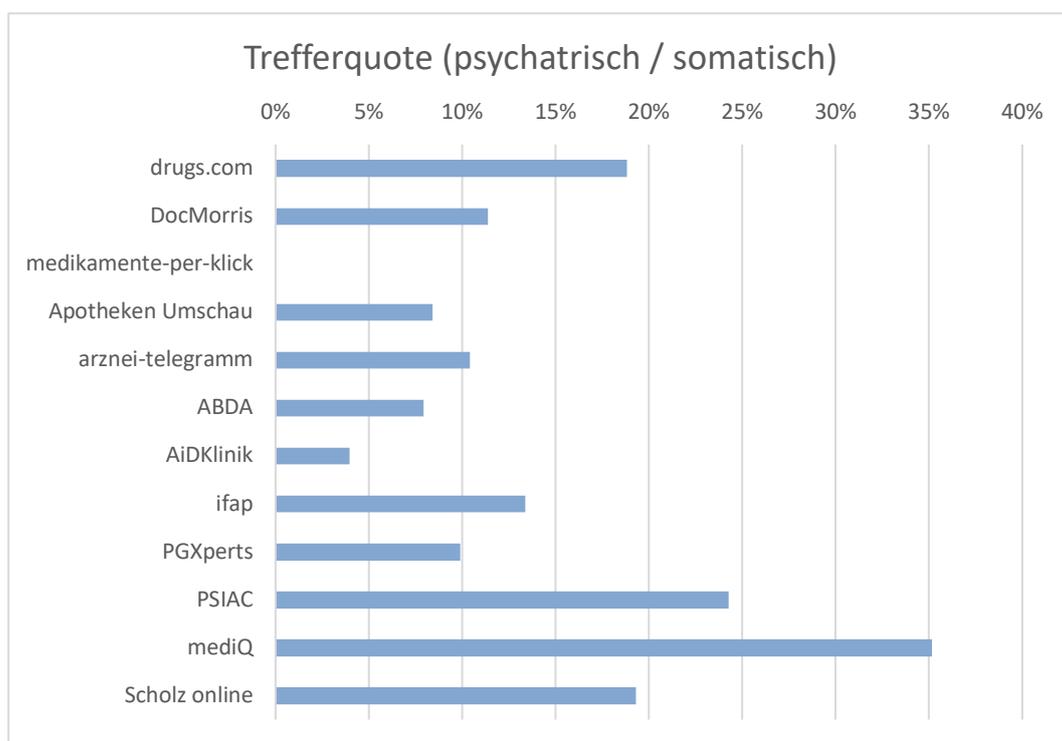


Abbildung 45: Trefferquote für gemischte Interaktionspaare

Neben der höchsten Trefferquote für alle eingeschlossenen Interaktionen und für rein psychiatrische Interaktionspaare erreicht mediQ auch in der Gruppe der gemischten Interaktionspaare mit 35% das höchste Ergebnis. Ähnlich hohe Ergebnisse erzielen, entsprechend ähnlich zu den vorherigen Ergebnissen, die Datenbanken von PSIAC mit 24%, sowie die Datenbanken von Scholz online und drugs.com mit jeweils 19%.

Eng beeinander liegen „im Mittelfeld“ die Datenbanken von ifap mit 13%, DocMorris mit 11% und PGXperts, sowie arznei-telegramm mit jeweils 10%.

Sowohl die ABDA-Datenbank als auch die Datenbank der Apotheken Umschau erreichen nur jeweils 8%.

Interessanterweise erreichte AiDKlinik nur 4% und liegt damit auf dem letzten Platz der kostenpflichtigen Datenbanken und auf dem vorletzten Platz insgesamt. Nur medikamente-per-klick.de schneidet noch schlechter ab und belegt mit 0 Treffern und damit 0% erneut den letzten Platz.

### **3.6.3 Trefferquote somatische Interaktionspaare**

Zuletzt sollen die rein somatischen Interaktionspaare analysiert werden. Interessanterweise zeigt sich hier im Vergleich zu den bisherigen Auswertungen ein deutlich anderes, beinahe umgekehrtes Bild.

Insgesamt ergab sich bei 230 rein somatischen Interaktionspaaren im Median eine Trefferquote von 10,5%, welches die im Vergleich niedrigste Quote ist. Die Datenbank von medikamente-per-klick.de erreicht erneut 0% und damit zum wiederholten Male den letzten Platz. Erstaunlicherweise erreicht die Datenbank mit der bisher durchgängig höchsten Trefferquote „mediQ“ mit nur 2% den vorletzten Platz. Geringfügig besser schneiden DocMorris und PGXperts mit jeweils 5% Trefferquote ab. Die PSIAC Datenbank, die für psychiatrische Interaktionen hohe Trefferquoten erreicht, liegt bei den rein somatischen Interaktionen mit 7% nur im hinteren Mittelfeld. Auch 7% erreicht die ABDA-Datenbank und liegt damit nur einen Prozentpunkt hinter der Datenbank der Apotheken Umschau, die insgesamt 8% erreicht. Besser schneiden die ifap-Datenbank mit 14% und AidKlinik mit 15% ab. drugs.com erreicht mit 19% Trefferquote erneut das beste Ergebnis in der Gruppe der kostenfreien Datenbanken und nur die Datenbanken von arznei-telegramm und Scholz online können mit 22% eine höhere Trefferquote aufweisen.

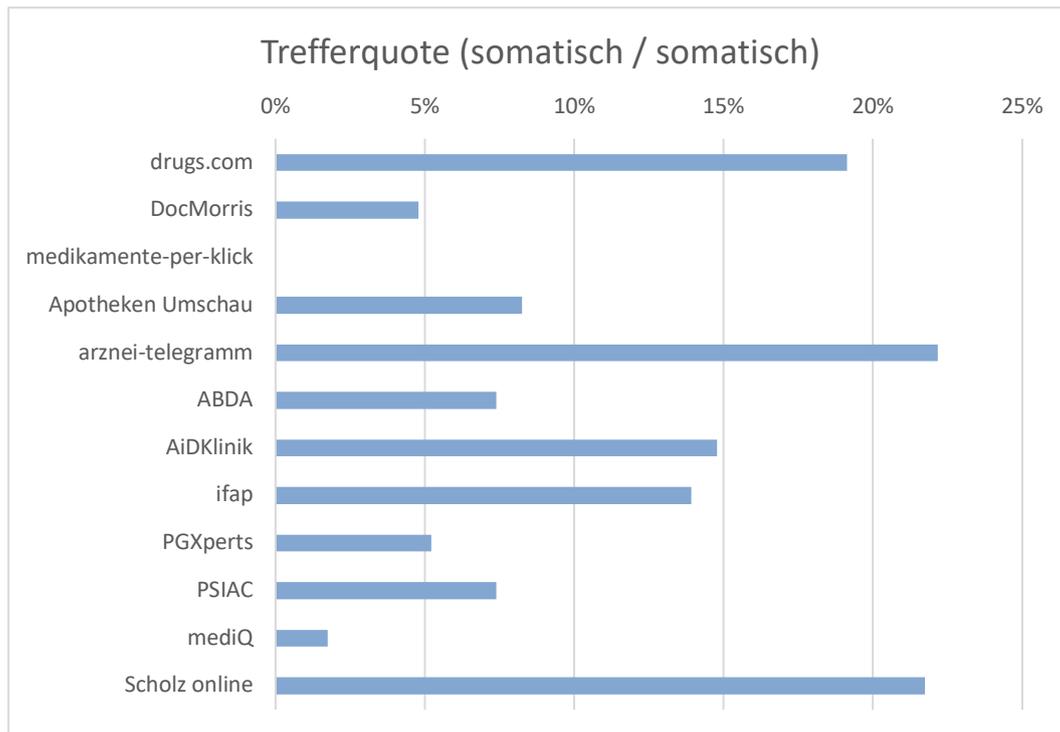


Abbildung 46: Trefferquote somatische Interaktionspaare

### 3.7 Schwere Wechselwirkungen

Für alle 104 Patienten wurden bei 12 eingeschlossenen Datenbanken insgesamt 283 Warnmeldungen für Interaktionen ausgegeben, die als „hoch, schwer, oder gefährlich“ klassifiziert wurden. Mit jeweils 79 ausgegebenen Interaktionen waren PGXperts und die Datenbank der Apotheken Umschau die beiden Datenbanken mit den meisten Warnmeldungen für „schwere, oder gefährliche“ Interaktionen.

Insgesamt ergaben sich 80 verschiedene Wechselwirkungspaare, die mit der höchsten Warnstufe versehen wurden. Von diesen 80 Paaren bestanden insgesamt 61 Wechselwirkungen aus zwei psychiatrischen Medikamenten, 14 Paare aus jeweils einem psychiatrischen und einem somatischen Medikament und nur 5 Paare aus zwei somatischen Medikamenten. Obwohl mediQ insgesamt die meisten Wechselwirkungen ausgab, lag der Anteil der Interaktionen, die als „hoch“ eingestuft wurden bei lediglich 1% und damit für alle Datenbanken am niedrigsten. Die Datenbank von arznei-telegramm wurde für die Betrachtung der schweren Wechselwirkungen nicht berücksichtigt, da das Bewertungssystem kein Stufensystem und keine Kategorie für „schweres, gefährliches, oder hohes Interaktionspotenzial“ berücksichtigt.

Die folgende Tabelle zeigt alle Wechselwirkungen, die in der höchsten Kategorie eingeordnet wurden. Das X markiert welches Wechselwirkungspaar von den Datenbanken in der jeweils höchsten Kategorie eingeordnet wurde.

Interaktionspaar		drugs.com	DocMorris	medikamente-per-klick	Apotheken Umschau	ABDA	AiDKlinik	ifap	PGXperts	PSIAC	medIQ	Scholz online
Apixaban	Venlafaxin				X				X			
Apixaban	Prednisolon											X
Aripiprazol	Venlafaxin				X				X			
Aripiprazol	Lithium				X				X			
Aripiprazol	Chlorprothixen											X
ASS	Sertralin				X		X		X			
ASS	Clopidogrel				X							
Bromazepam	Lorazepam									X		
Buprenorphin	Sertralin				X				X			
Buprenorphin	Mirtazapin											X
Bupropion	Prednisolon	X										
Bupropion	Venlafaxin	X			X				X			X
Bupropion	Quetiapin	X										
Bupropion	Methadon	X										
Bupropion	Escitalopram	X										
Bupropion	Sertralin	X			X				X			
Bupropion	Methylphenidat	X										
Citalopram	Risperidon	X			X				X		X	X
Citalopram	Venlafaxin	X										X
Citalopram	Quetiapin	X			X		X		X		X	X
Domperidon	Quetiapin			X	X				X			X
Domperidon	Pantoprazol											X
Domperidon	Prednisolon											X

Interaktionspaar		drugs.com	DocMorris	medikamente-per-klick	Apotheken Umschau	ABDA	AiDKlinik	ifap	PGXperts	PSIAC	mediQ	Scholz online
Escitalopram	Mirtazapin	X			X	X		X	X			X
Escitalopram	Quetiapin	X		X	X		X		X	X		X
Escitalopram	Methadon	X					X		X			X
Escitalopram	Duloxetin	X			X				X			X
Escitalopram	Pipamperon			X	X				X			X
Escitalopram	Metoprolol											X
Escitalopram	Pantoprazol											X
Escitalopram	Torasemid											X
Fluoxetin	Olanzapin				X				X			X
Fluoxetin	Methylphenidat										X	
Fluoxetin	Quetiapin								X			X
Fluoxetin	Risperidon				X							
Lithium	Sertralin	X			X				X			
Lithium	Venlafaxin	X			X				X			X
Lithium	Duloxetin	X			X				X			
Lithium	Promethazin				X		X		X			X
Lithium	Candesartan			X	X		X		X	X		
Lithium	Torasemid						X			X		
Lithium	Melperon				X		X		X			
Lithium	Quetiapin								X			X
Lithium	Mirtazapin				X				X			
Lithium	Risperidon				X				X			
Melperon	Sertralin				X				X			
Melperon	Mirtazapin				X				X			
Melperon	Quetiapin											X
Melperon	Risperidon											X
Mirtazapin	Venlafaxin	X			X				X			X

Interaktionspaar		drugs.com	DocMorris	medikamente-per-klick	Apotheken Umschau	ABDA	AiDKlinik	ifap	PGXperts	PSIAC	mediQ	Scholz online
Mirtazapin	Hydroxychloroquin	X			X				X			
Mirtazapin	Duloxetine	X			X							
Mirtazapin	Paroxetin	X			X				X			
Mirtazapin	Quetiapin				X				X			
Mirtazapin	Risperidon				X				X			
Mirtazapin	Pipamperon				X				X			
Mirtazapin	Levetiracetam				X				X			
Mirtazapin	Sertralin	X			X				X			
Prednisolon	Adalimumab	X										
Promethazin	Venlafaxin				X				X			X
Promethazin	Mirtazapin				X				X			
Promethazin	Quetiapin											X
Prothipendyl	Domperidon				X							
Prothipendyl	Venlafaxin				X				X			X
Prothipendyl	Quetiapin								X			X
Prothipendyl	Escitalopram			X	X				X			X
Prothipendyl	Sertralin				X				X			
Prothipendyl	Levetiracetam				X				X			
Prothipendyl	Mirtazapin								X			
Quetiapin	Venlafaxin				X				X			X
Quetiapin	Sertralin				X				X			
Quetiapin	Lorazepam									X		
Risperidon	Venlafaxin				X				X			
Sertralin	Ivabradin	X					X				X	X
Sertralin	Risperidon				X				X			
Sertralin	Pipamperon				X				X			
Tiaprid	Mirtazapin			X	X				X			
Trimipramin	Paroxetin	X			X				X			X

Interaktionspaar		drugs.com	DocMorris	medikamente-per-klick	Apotheken Umschau	ABDA	AiDKlinik	ifap	PGXperts	PSIAC	mediQ	Scholz online
Trimipramin	Mirtazapin	X										
Venlafaxin	Pipamperon				X				X			X

Abbildung 47: Schwere Wechselwirkungen

Betrachtet man die Tabelle wird schnell klar, dass kein Paar von allen Datenbanken als potenziell schwer wechselwirkend eingestuft wurde. Im Umkehrschluss ergibt sich hier also eine insgesamt Übereinstimmung von 0%, die sich auch auf die kostenpflichtigen Datenbanken übertragen lässt.

Betrachtet und vergleicht man jeweils zwei Datenbanken miteinander, erreichen wir auch hier lediglich eine durchschnittliche Übereinstimmung von 5%. Die höchste Übereinstimmung ergibt sich zwischen der Datenbank der Apotheken Umschau und PGXperts mit immerhin 59% (59% aller Wechselwirkungen wurden von beiden Datenbanken als potenziell schwer eingestuft).

Erschreckenderweise erhielten wir zwischen vielen Datenbanken eine Übereinstimmung von nur 0%. Exemplarisch zeigt sich zwischen der ABDA-Datenbank und allen anderen Datenbanken lediglich eine Übereinstimmung von 0% oder 1%.

Das am häufigsten genannte Interaktionspaar ist Escitalopram und Quetiapin. Insgesamt 7 Datenbanken stuften potenzielle Wechselwirkungen zwischen diesen Arzneistoffen als „schwer“ ein. Mit jeweils 6 Datenbanken folgen die Interaktionspaare Citalopram und Quetiapin, sowie Escitalopram und Mirtazapin. Immerhin 5 Datenbanken werteten die Interaktionen zwischen Citalopram und Risperidon als schwer. Auch die Kombination aus Lithium und Candesartan wurde von 5 Datenbanken in der jeweils höchsten Kategorie ihrer Rankingsysteme eingeordnet und ist somit das häufigste gemischte Wechselwirkungspaar. Alle anderen Wechselwirkungspaare wurden von nur 4 oder weniger Datenbanken als potenziell gefährlich eingestuft. Interessanterweise wurden alle

5 Interaktionspaare die aus zwei somatischen Wirkstoffen bestanden, nur von jeweils einer Datenbank, aber nicht der gleichen, in der höchsten Kategorie eingeordnet.

### 3.7.1 Es-/Citalopram und Quetiapin

Die Kombination von Escitalopram, beziehungsweise Citalopram und Quetiapin wurde von den Datenbanken am häufigsten unter potenziell „schwer wechselwirkend“ eingeordnet. Zwei Patienten nahmen Escitalopram und Quetiapin gleichzeitig ein, ein Patient nahm Citalopram und Quetiapin gleichzeitig ein.

Escitalopram ist ein Enantiomer von Citalopram, beide Wirkstoffe gehören zur Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) und werden außer zur Behandlung von Depressionen auch bei Angst-, Panik-, oder Zwangsstörungen eingesetzt<sup>125</sup>. Neben unspezifischen Nebenwirkungen wie beispielsweise gastrointestinalen Beschwerden, oder sexuellen Funktionsstörungen, können Es-, und Citalopram das QTc-Intervall verlängern und somit im schlimmsten Fall kardiale Arrhythmien (Torsade de pointes) bis hin zum Tod auslösen<sup>126,127</sup>. Dieses betrifft insbesondere ältere Patienten, oder Patienten die polypharmazeutisch behandelt werden, weshalb teilweise Dosislimitierungen empfohlen werden.

Das atypische Neuroleptikum Quetiapin, insbesondere verwendet in der Behandlung von Schizophrenie, oder bipolaren Störungen ist ebenfalls mit QTc-Zeit Verlängerungen assoziiert<sup>128</sup>, weshalb die Kombination einer der beiden oben genannten SSRIs und Quetiapin die häufigen Warnmeldungen hervorrief.

In Studien konnte nachgewiesen werden, dass sowohl Escitalopram, als auch Quetiapin die QTc-Zeit dosisabhängig auch bei gesunden Erwachsenen signifikant verlängerte<sup>129</sup>. Sala et al. konnten in ihrer 2005 durchgeführten Studie nachweisen, dass die Kombination antipsychotischer Substanzen mit einem Antidepressivum die QTc-Zeit im Vergleich zu einer antipsychotischen Monotherapie signifikant verlängerte, weshalb intensives Monitoring im Sinne von regelmäßigen EKG-Kontrollen unbedingt angezeigt seien<sup>130</sup>. Dieses unterstützt eine von Straus et al. über mehrere Jahre durchgeführte Studie, die bei verlängerter Qtc-Zeit ein dreifach erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod

nachweisen konnte<sup>131</sup>. Der Hersteller hat daher eine Kontraindikation für diese Kombination ausgesprochen. Aufgrund dessen und den potenziell dramatischen Folgen einer QTc-Zeit Verlängerung bis hin zum Tod, halten wir die Anzeige einer potenziell schweren Wechselwirkung bei diesen beiden Interaktionspaaren unabdingbar. Alternativ könnten zusätzliche Eingaben von Patienteninformationen wie beispielsweise Alter, oder die therapienaive QTc-Zeit die Risikoeinordnung erleichtern und Datenbanken so patientenindividuelle Warnmeldungen ausgeben. Interessanterweise ordnete beispielsweise mediQ die Kombination von Citalopram und Quetiapin den schweren Wechselwirkungen zu, während die Kombination von Escitalopram und Quetiapin lediglich mit einem durchschnittlichen Interaktionspotenzial beschrieben wurde. Die Entscheidung Citalopram und Quetiapin mit einer schweren Wechselwirkung zu beschreiben, wird bei mediQ im Fließtext mit der Fachinformation von Citalopram begründet. Diese Unterscheidung erscheint inkonsequent und teilweise irreführend, da sowohl in den Fachinformationen von Escitalopram, als auch von Citalopram die Kombination mit potenziell QTc-Zeit verlängernden Medikamenten formell kontraindiziert ist<sup>132,133</sup>.

Die Kombination von Escitalopram und Quetiapin wurde von DocMorris, ABDA, ifap und mediQ nicht unter den „schweren Wechselwirkungen“ eingeordnet, während die Kombination von Citalopram und Quetiapin von DocMorris, medikamente-per-klick.de, ABDA, ifap und PSIAC nicht in der Kategorie der „schweren Wechselwirkungen“ eingeordnet wurde. Die unterschiedlichen Bewertungssysteme und Inkonsistenz der Datenbanken werden an diesem Beispiel sehr deutlich.

### **3.7.2 Escitalopram und Mirtazapin**

Die Kombination aus Escitalopram und Mirtazapin wurde von 6 Datenbanken (drugs.com, Apotheken Umschau, ABDA, ifap, PGXperts und Scholz online) als potenziell schwer wechselwirkend eingestuft. Mirtazapin gehört zu den noradrenerg und spezifisch serotonergen Antidepressiva und wird aufgrund seiner sedierenden Wirkung neben der Behandlung depressiver Episoden off-label auch bei Schlafstörungen eingesetzt<sup>134</sup>. Escitalopram und Mirtazapin können in der medikamentösen Behandlung depressiver Episoden kombiniert

werden, in unserem Patientenkollektiv fand sich die Kombination aus beiden Wirkstoffen insgesamt zweimal.

Das Serotoninsyndrom, oder auch serotonerges Syndrom ist eine durch erhöhte serotonerge Aktivität des Zentralnervensystems hervorgerufene potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die in der Regel durch Arzneimittel ausgelöst wird und mit autonom vegetativen und neuromuskulären Symptomen, sowie zentralnervöser Erregung einhergeht<sup>135</sup>. Mehrere Studien diskutierten Mirtazapin als potenziellen Auslöser des Serotoninsyndroms. Aufgrund der blockierenden Wirkung an den 5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren ist die von Mirtazapin ausgehende Gefahr jedoch umstritten<sup>136</sup>. Insbesondere 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren werden in der Literatur als Auslöser der für ein Serotoninsyndrom typischen Hyperthermie und neuromuskulären Erregung diskutiert, weshalb es unwahrscheinlich scheint, dass Mirtazapin diese Effekte verursachen kann<sup>137</sup>. Andererseits existieren in der Literatur mehrere Fallberichte, die mögliche serotonerge Syndrome nach Verabreichung von Mirtazapin in Mono-, oder Kombinationstherapie beschreiben<sup>138–140</sup>.

Zusammenfassend existiert zum jetzigen Zeitpunkt noch keine suffiziente Evidenz zu Mirtazapin als möglicher Auslöser eines Serotoninsyndroms. Aufgrund der potenziell weitreichenden Tragweite einer solchen Wechselwirkung sollte die Gefahr in den Datenbanken dennoch diskutiert werden, um Nutzer und Patienten zu sensibilisieren und bei Symptomen schnell reaktionsfähig zu machen.

### **3.7.3 Citalopram und Risperidon**

Risperidon kann bei SSRI-resistenten Depressionen als Augmentationstherapie eingesetzt werden. Ähnlich wie bei Kombination von Escitalopram und Citalopram und Quetiapin wird diese Kombination von vielen Datenbanken aufgrund ihrer QTc-Zeit verlängernden Eigenschaften als schwer wechselwirkend eingestuft.

Das Interaktionspaar Citalopam & Risperidon wurde von drugs.com, Apotheken Umschau, PGXperts, mediQ und Scholz online als potenziell schwer wechselwirkend eingestuft und gehört damit auch zu den 5 häufigsten, schweren Interaktionspaaren.

### 3.7.4 Lithium und Candesartan

Die Kombination aus Lithium und Candesartan wurde ebenfalls von 5 Datenbanken als potenziell schwer wechselwirkend eingestuft. In unserem Patientenkollektiv fand sich die Kombination der Wirkstoffe einmal. medikamente-per-klick.de, Apotheken Umschau, AiDKlinik, PGXperts und PSiAC ordneten die Kombination in der höchsten Stufe ein. Lithium und Candesartan ist unter den schweren Wechselwirkungen das einzige nicht rein psychiatrische Interaktionspaar.

Das Phasenprophylaktikum Lithium, welches insbesondere bei bipolarer Störung, Manie oder Depression eingesetzt wird, bietet bei geringer therapeutischer Breite viel Neben- und Wechselwirkungspotenzial<sup>141</sup>. Dennoch ist Lithium bisher das einzige Medikament, dessen protektiver Effekt auf die Suizidalitätsrate bipolar Erkrankter belegt ist<sup>142</sup> und ist nicht nur deshalb ein wichtiger Bestandteil der Psychopharmakotherapie.

Der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist Candesartan wird vorwiegend als Antihypertensivum und in der Herzinsuffizienztherapie eingesetzt und gilt allgemein als nebenwirkungsarm und gut verträglich<sup>143</sup>.

Wechselwirkungseffekte zwischen Lithium und ACE-Hemmern sind gut dokumentiert und auf den ACE-Wirkmechanismus zurückzuführen. Durch die verringerte Angiotensin-II-Produktion, die in der Konsequenz zu einer verringerten Produktion von Aldosteron führt, wird die Vasokonstriktion in den afferenten und efferenten Arteriolen verringert. So kommt es zu einer Minderung des intraglomerulären Drucks und in Folge dessen zu einer verringerten glomerulären Filtrationsrate und einer verringerten Lithium-Ausscheidung<sup>144</sup>. Auch Angiotensin-II-Rezeptorblocker führen im Endeffekt zu einer verringerten Aldosteron-Produktion, die tatsächlichen Effekte auf die Lithiumausscheidung sind jedoch wenig dokumentiert. Der gemeinsame Effekt von ACE-Hemmern und AT-II-Rezeptorantagonisten könnte hauptsächlich auf die verringerte Natrium- und Wasserrückresorption zurückzuführen sein<sup>117</sup>. Einzelne Fallberichte beschreiben Lithiumintoxikationen nach Hinzunahme eines Sartans in der medikamentösen Therapie. Da tatsächlich nur Einzelfallberichte vorhanden

sind<sup>145</sup>, besteht bisher keine suffiziente Evidenz für die schwere Wechselwirkungsgefahr zwischen Sartanen und Lithium.

Dennoch sollte diese Kombination mit besonderem Augenmerk betrachtet werden und Warnhinweise und klinische Empfehlungen zu regelmäßigen Lithium-Spiegelkontrollen sollte jede Datenbank generieren. Manche Patienten sind aufgrund weiterer Faktoren, wie Alter oder Vorerkrankungen (beispielsweise Niereninsuffizienz) sicher eher prädestiniert, um eine schwere Medikamentenwechselwirkung zu erleiden. Um dieses zu vermeiden sollten, unserer Meinung nach, entsprechende Warnhinweise in jeder Datenbank zur Verfügung stehen.

### **3.7.5 Beteiligte Wirkstoffe an schweren Wechselwirkungen**

Die 10 Wirkstoffe die am häufigsten an „schweren Wechselwirkungen“ beteiligt waren, gehören alle in die Gruppe der psychiatrischen Wirkstoffe. Mirtazapin aus der Gruppe der tetrazyklischen Antidepressiva war insgesamt 16-mal und damit am häufigsten an relevanten Wechselwirkungen beteiligt. Kurz darauf folgt das atypische Neuroleptikum Quetiapin mit 15 Beteiligungen. Ebenfalls sehr häufig kamen die Wirkstoffe Lithium, sowie die Antidepressiva Sertralin (selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor) und Venlafaxin (selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer) mit jeweils 11 Beteiligungen vor. Der zweite selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor ist mit 10 Beteiligungen Escitalopram.

Das bei Depressionen und gleichzeitig zur Rauchentwöhnung eingesetzte Antidepressivum Bupropion war genau wie das vorwiegend bei Angststörungen oder Psychosen eingesetzte Prothipendyl und das atypische Neuroleptikum Risperidon insgesamt 7 Mal an schweren Wechselwirkungen beteiligt. Auch das Neuroleptikum Melperon gehört mit 5 Beteiligungen als letztes zu den insgesamt 10 psychiatrischen Wirkstoffen, die in unserer Studie am häufigsten an klinisch relevanten Wechselwirkungen beteiligt waren.

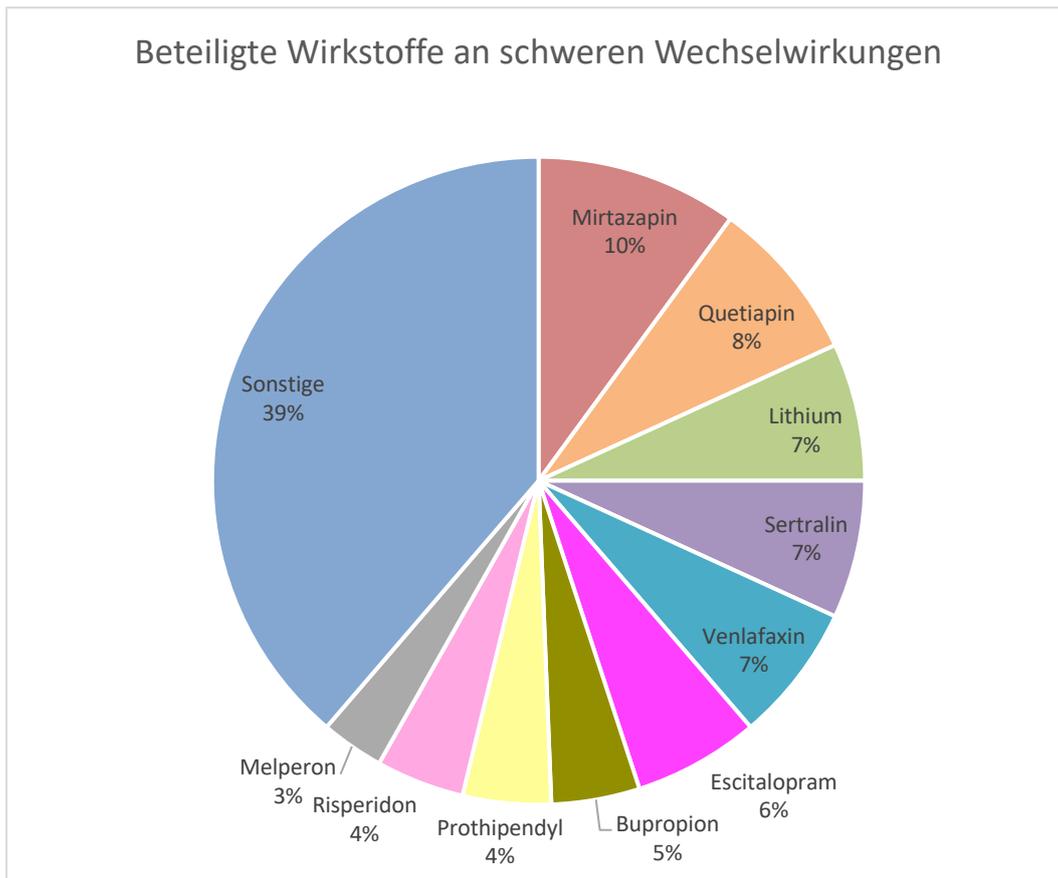


Abbildung 48: Beteiligte Wirkstoffe an schweren Wechselwirkungen

### 3.8 Ergebnisse einzelne Interaktionspaare

Um die Datenbanken ideal vergleichen zu können, wurden insgesamt 10 Interaktionspaare ausgewählt und die Ergebnisse in untenstehender Graphik zusammengefasst. Zum besseren Vergleich wurden die Kategorien der verschiedenen Rankingsysteme sinngemäß und einheitlich farblich codiert. Die Farbe Grün steht damit stellvertretend für Wechselwirkungen der niedrigen Kategorie, Orange für die mittelschweren Wechselwirkungen und Rot sind alle Wechselwirkungen der höchsten Kategorie markiert. Ausgewählt wurden zunächst 5 Paare, die im klinischen Alltag häufig verwendet werden und teilweise sogar leitliniengemäß kombiniert werden können und sollen. Für diese Interaktionspaare sind im klinischen Alltag erfahrungsgemäß eher keine schweren Wechselwirkungen zu erwarten. Die ausgewählten Paare sind:

- Metformin und Insulin
- Venlafaxin und Pantoprazol
- Mirtazapin und Acetylsalicylsäure

- Lorazepam und Sertralin
- Quetiapin und Risperidon.

Lediglich für die Kombination aus Mirtazapin und Acetylsalicylsäure gab keine der Datenbanken eine Warnmeldung aus. Die meisten Warnmeldungen, insgesamt 8, fanden sich für Quetiapin und Risperidon. Alle ausgewählten Interaktionspaare sind Teil des verwendeten Datensatzes und bilden daher die Realität des klinischen Alltags ab. Für die klinisch eher irrelevanten Kombinationen gab keine Datenbank die Warnmeldung einer „schweren Wechselwirkung“ heraus. Vier Datenbanken erkannten für alle 5 Paare keine klinisch relevante Wechselwirkung (DocMorris, medikamente-per-klick.de, ifap und PGXperts).

Interessanterweise fanden sich jedoch auch Warnmeldungen für mehrere der ausgewählten 5 Interaktionspaare, und zwar nicht nur der leichten sondern auch der mittleren Kategorie.

Für die Kombination aus Metformin und Insulin, die in der klinischen Praxis in der Behandlung von Diabetes Mellitus leitlinienkonform ist, gaben drei Datenbanken eine Warnmeldung der mittleren Kategorie heraus (drugs.com, arznei-telegramm und Scholz online) und zwei Datenbanken eine Warnmeldung der niedrigsten Kategorie (AiDKlinik und mediQ). Für die Kombination aus Quetiapin und Risperidon, die beispielsweise in der Behandlung der paranoiden Schizophrenie von Bedeutung ist, fanden sich sogar 6 Warnmeldungen der mittleren Kategorie (drugs.com, arznei-telegramm, ABDA, PSIAC, mediQ und Scholz online) und zwei der niedrigsten Kategorie (DocMorris und AiDKlinik). Die meisten Warnmeldungen wurden von mediQ generiert (drei Warnmeldungen der niedrigsten Kategorie, eine Warnmeldung der mittleren Kategorie). Drugs.com und Scholz online generierten jeweils drei Warnmeldungen der mittleren Kategorie, PSIAC und arznei-telegramm (jeweils zwei Warnmeldungen der mittleren Kategorie) und AiDKlinik (zweimal niedrigste Kategorie) folgen mit jeweils zwei Warnmeldungen. In der Datenbank von DocMorris fand sich eine Meldung der niedrigen Kategorie.

Insgesamt ergaben sich für die 5 ausgewählten Interaktionspaare 18 Warnmeldungen, was im Durchschnitt 3,6 Warnmeldungen pro Wechselwirkungspaar sind.

Außerdem wurden 5 Interaktionspaare ausgewählt, deren Wechselwirkungsgefahr deutlich größer und erfahrungsgemäß, sowie in klinischen Studien belegt ist:

- Lithiumcarbonat und Promethazin
- Mirtazapin und Escitalopram
- Venlafaxin und Apixaban
- Escitalopram und Bupropion
- Lithiumcarbonat und Candesartan.

Für fast alle dieser Kombinationen wurden von jeder Datenbank Warnungen ausgegeben. Lediglich medikamente-per-klick.de und AiDKlinik fanden für die Kombinationen Mirtazapin und Escitalopram, sowie Escitalopram und Bupropion keine relevanten Wechselwirkungen. Für alle 5 ausgesuchten Interaktionspaare zeigt sich große Inkonsistenz. Für jedes Paar fanden sich Warnmeldungen der höchsten, der mittleren und der niedrigen Kategorie.

Die meisten Warnmeldungen der höchsten Kategorie wurden mit insgesamt 7 für die Kombination aus Lithiumcarbonat und Candesartan ausgegeben.

Jeweils 4 und damit die meisten Warnmeldungen der höchsten Kategorie vergaben die Apotheken Umschau und PGXperts.

Für die zweiten 5 Interaktionspaare wurden insgesamt 56 Wechselwirkungen gefunden. Hiervon waren 18 Meldungen der höchsten Kategorie, 25 Meldungen der mittleren Kategorie und 13 Meldungen der niedrigsten Kategorie. Im Schnitt wurden also 11,2 Wechselwirkungen pro Interaktionspaar ausgegeben und damit ca. dreimal so viele, wie für die 5 vorherigen Interaktionspaare, was die Unterschiedlichkeit der Gruppen zeigt und auch die tendenziell korrekte Einschätzung der Datenbanken.

Datenbank	Metformin + Insulin	Venlafaxin + Pantoprazol	Mirtazapin + Acetylsalicylsäure	Lorazepam + Sertralin	Quetiapin + Risperidon	Lithiumcarbonat + Promethazin	Mirtazapin + Escitalopram	Venlafaxin + Apixaban	Escitalopram + Bupropion	Lithiumcarbonat + Candesartan
drugs.com	Orange			Orange		Orange	Rot	Orange	Rot	Rot
DocMorris					Grün	Grün	Grün	Grün	Grün	Grün
medikamente-per-klick.de						Grün		Grün		Rot
Apotheken Umschau						Rot	Rot	Rot	Grün	Rot
arznei-telegramm	Orange				Orange	Orange	Orange	Orange	Orange	Orange
ABDA					Orange	Orange	Rot	Orange	Grün	Orange
AiDKlinik	Grün				Grün	Rot	Grün	Grün	Rot	Rot
ifap						Orange	Orange	Orange	Orange	Orange
PGXperts						Rot	Rot	Rot	Orange	Rot
PSIAC		Orange			Orange	Orange	Orange	Orange	Grün	Rot
mediQ	Grün	Grün		Grün	Orange	Orange	Orange	Grün	Grün	Orange
Scholz online	Orange	Orange			Orange	Orange	Rot	Orange	Orange	Rot

Abbildung 49: Einzelne Interaktionspaare, Grün = Interaktionsgefahr niedrig, Orange = Interaktionsgefahr mittelschwer, Rot = Interaktionsgefahr schwer

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Daten

In dieser Studie wurde die Medikation von insgesamt 104 Patienten mit Hilfe von 12 verschiedenen Arzneimitteldatenbanken auf potenzielle Wechselwirkungen überprüft.

Da es sich um ein psychiatrisch vorerkranktes Patientenkollektiv handelte, mit stationär aufgenommenen Patienten, war der Anteil an psychiatrischen Wirkstoffen recht hoch (insgesamt 39 verschiedene psychiatrische Wirkstoffe wurden in die Studie eingeschlossen). Im Vergleich beinhaltet eine ähnlich aufgebaute Studie von 2016 nur 13 psychiatrische Wirkstoffe von insgesamt 80 eingeschlossenen Medikamenten (40 potenziell wechselwirkende Interaktionspaarungen wurden in 5 verschiedenen Datenbanken untersucht)<sup>89</sup>.

Unseren Daten ähnlich, ist eine von Monteith et al. 2019 durchgeführte Studie mit 6 eingeschlossenen Datenbanken und einem bipolar erkranktem Patientenkollektiv (38 von 103 eingeschlossenen Medikamenten waren psychiatrische Wirkstoffe)<sup>87</sup>. Psychopharmaka sind aufgrund ihrer biochemischen Eigenschaften prädestiniert Nebenwirkungen auszulösen, oder an klinisch relevanten Wechselwirkungen beteiligt zu sein. Als lipophile Substanzen werden Psychopharmaka von vielen verschiedenen Enzymsystemen metabolisiert und wirken häufig an mehreren Rezeptoren unspezifisch, was zu hohem Interaktionspotenzial mit anderen Wirkstoffen beiträgt<sup>97</sup>.

Daher ist kaum verwunderlich, dass sich in der Studie eine Gesamtzahl von 1619 gefundenen Wechselwirkungen in 12 Datenbanken ergab. Ähnliche Ergebnisse erzielten Hahn et al. 2013 bei Untersuchung eines ebenfalls psychiatrischen Patientenkollektivs. Bei drei eingeschlossenen Datenbanken (mediQ, PSIAC und ABDA) fanden sich bei 393 eingeschlossenen Patienten insgesamt 1094 potenzielle Arzneimittelinteraktionen in drei Datenbanken. Hervorzuheben ist hier, dass die Anzahl der Interaktionen pro Patient nach Intervention durch einen geschulten Pharmazeuten von 3,4 auf 2,2 gesunken ist<sup>58</sup>. Passend hierzu lag der Anteil der gefundenen Wechselwirkungen für psychiatrische Interaktionspaare deutlich höher als für gemischte Paare, oder rein somatische Interaktionen.

Alle Datenbanken fanden am meisten psychiatrische Interaktionspaare und die Gesamtzahl von 890 gefundenen rein psychiatrischen Interaktionspaaren unterstreicht das hohe Interaktionspotenzial psychiatrischer Substanzen. Im Vergleich hierzu lag der Anteil gefundener Wechselwirkungen zwischen gemischten Interaktionspaaren mit 372 und rein somatischen Paaren mit 357 deutlich darunter (die Wechselwirkungsangaben von medikamente-per-klick.de wurden hier aufgrund der unzureichenden Angaben ausgeklammert).

Im Schnitt ergaben sich bei einer Patientenzahl von 104 Patienten 137,75 Wechselwirkungen pro Datenbank. Dieses entspricht immerhin 1,3 Wechselwirkungen pro Patient. Zum Vergleich: Aburamadan et al. untersuchten 2020 insgesamt 170 psychiatrisch vorerkrankte Patienten mit mindestens einem antipsychotischen Wirkstoff auf potenzielle Interaktionen mit der englischsprachigen Datenbank DRUGDEX-Micromedex und fanden 158 potenzielle Interaktionen, was 0,9 Wechselwirkungen pro Patient entspricht<sup>146</sup>. Bachmann et al. untersuchten 2022 ein neurologisch vorerkranktes Patientenkollektiv mit Multiple Sklerose Patienten auf potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen mit Hilfe von zwei Datenbanken (mediQ und Stockley's Interaction Checker) und detektierten sogar 4,6 potenzielle Wechselwirkungen pro Patient<sup>147</sup>. Im Vergleich fanden sich im Median in einer weiteren Studie von Hahn, M. aus dem Jahre 2011 vor Intervention durch einen Pharmazeuten 2,8 Interaktionen pro Patient in der Akutpsychiatrie<sup>97</sup>. Alle drei Studien konnten einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen Menge der eingenommenen Medikamente und Interaktionen nachweisen. Demnach haben polypharmazeutisch behandelte Patienten ein höheres Risiko für potenzielle Wechselwirkungen.

In dieser Studie nahm jeder Patient im Schnitt 2,6 Medikamente ein. Verglichen mit anderen Studien, die ebenfalls psychiatrische Patientenkollektive untersuchten, scheint die Zahl von 2,66 eingenommenen Medikamenten eher niedrig zu sein. Stassen et al. untersuchten in ihrer 2022 durchgeführten Studie 320 depressiv und schizophren vorerkrankte Patienten mit einer durchschnittlichen Medikamenteneinnahme von 4,5 Medikamenten<sup>148</sup>. Auch ältere Daten von Lötscher et al. aus 2010 mit insgesamt 296 stationären und 363 ambulanten Patienten kommen mit einer durchschnittlichen

Medikamenteneinnahme von 4,6 auf eine ähnliche Zahl<sup>149</sup>. Nach WHO-Definition ist Polypharmazie als Einnahme von 5 oder mehr Medikamenten definiert, unser Patientenkollektiv liegt demnach deutlich darunter. Unsere Daten beziehen sich auf den Aufnahmetag in eine psychiatrische Klinik. Daher liegt die Vermutung nah, dass sich die Anzahl der eingenommenen Medikation während des stationären Aufenthalts noch verändert und wahrscheinlich erhöht.

Da Medikamentenwechselwirkungen nach wie vor einen hohen Prozentsatz an Krankenhauseinweisungen verantworten und im schlimmsten Fall sogar zum Tode führen können, erscheinen uns die Ergebnisse der Studie überaus interessant. Neben möglicherweise fatalen Folgen für den Einzelnen tragen Medikamentenwechselwirkungen auch zu hohen finanziellen Belastungen des Gesundheitssystems bei. Gründe diese zu vermeiden sind daher vielfältig<sup>150</sup>. Studien zu Folge verlängern sich Krankenhausaufenthalte bei Auftreten einer unerwünschten Arzneimittelwirkung durchschnittlich zwischen 1,2 und 3,8 Tagen, was Mehrkosten von 2284–5640 US-Dollar pro Patient entspricht<sup>151</sup>. Durchschnittlich errechneten Bates et al. für ein Krankenhaus mit 700 Betten bis zu 5,6 Millionen US-Dollar jährliche Mehrkosten, die durch die Vermeidung unerwünschter Arzneimittelwechselwirkungen einzusparen gewesen wären<sup>152</sup>.

Um Wechselwirkungen zu detektieren wurden 12 verschiedene Datenbanken verwendet.

Um ein möglichst umfassendes Bild aller im deutschsprachigen Raum verwendeten Datenbanken zu zeichnen, wurden sowohl kostenfreie als auch kostenpflichtige Datenbanken in die Studie einbezogen. Die Diversität der Ergebnisse war groß. Die Differenz zwischen den Datenbanken von 83 gefundenen Wechselwirkungen (AiDKlinik) bis hin zu 308 Wechselwirkungen (mediQ) ist riesig. Insbesondere die Gruppe der schweren Wechselwirkungen zeigt, wie unterschiedlich Interaktionspaarungen eingeschätzt wurden. Insgesamt wurden 80 Interaktionspaare von mindestens einer Datenbank als potenziell schwer wechselwirkend eingestuft. Jedoch wurde kein einziges Interaktionspaar von allen Datenbanken gleich eingeschätzt.

Zwischen allen Datenbanken ergibt sich lediglich eine Übereinstimmung von 5%, was sehr gering erscheint.

Die Ergebnisse stimmen mit einschlägiger Literatur überein. Abarca et al. definierten in ihrer 2005 veröffentlichten Studie eine Sensitivität von 0.81 für 8 eingeschlossene Datenbanken, was im Umkehrschluss das Übersehen einer von 5 potenziell schweren Wechselwirkungen bedeuten würde. Roblek et al. führten 2014 eine große Metaanalyse aller Publikationen durch, die sich inhaltlich mit EDV-gestützten Datenbanken befassten. Die Übereinstimmung zwischen Einschätzung der Datenbanken und der Kliniker betrug häufig unter 11%. Die Ergebnisse scheinen für rein psychiatrische Wirkstoffe nicht besser zu sein. Für 102 psychotrope Substanzen wurden in einer 2003 durchgeführten Studie in einer von drei eingeschlossenen Datenbanken eine maximale Anzahl von 1496 potenziellen Wechselwirkungen gefunden. In allen drei Datenbanken fanden sich jedoch lediglich 371 dieser Wechselwirkungen<sup>151</sup>. Außerdem wurden in einer 2020 von Castaldelli-Maia et al. veröffentlichten Studie drei englischsprachige Datenbanken zur Detektion potenzieller Wechselwirkungen zwischen psychiatrischer und kardialer Medikation genutzt und auch hier zeigt sich große Inkonsistenz. Laut der Autoren könnte beispielsweise die unterschiedliche Referenzauswahl der Datenbanken ursächlich für die großen Unterschiede sein<sup>153</sup>, beispielsweise die Verwendung von in-vitro-Studien auf die sich manche Datenbanken stützen. Insgesamt konnten die Autoren die genauen Gründe für die Inkonsistenz der Angaben jedoch nicht detektieren und dieses Ergebnis deckt sich mit den Erfahrungen dieser Studie.

Viele Datenbanken verzichteten vollständig auf die Angabe von Referenzen. Mit Ausnahme von drugs.com betraf dieses alle kostenfreien Datenbanken und auch mehrere kostenpflichtige Datenbanken (ABDA, AiDKlinik, Scholz online). Zur Einschätzung potenzieller Gefahren für den Patienten erscheinen diese Informationen unzureichend. Einige Datenbanken arbeiten zwar mit Angabe von Referenzartikeln und auch mit Angabe suffizienter Evidenzen, jedoch bot kein Programm weitere Informationen zur eigenen Entscheidungsfindung. Das hohe Interesse an Transparenz wurde bereits im Einleitungsteil diskutiert und nach Veranschaulichung der Ergebnisse zeigt sich der große Nachholbedarf. Auch Monteith et al. diskutierten 2019 die Varianz ihrer Ergebnisse aufgrund der von

den Datenbanken unterschiedlich genutzten Quellen, der Diversität ihrer Rankingsysteme und der differenten Risikoeinschätzung<sup>87</sup>.

Ein Hauptproblem ist unserer Meinung nach die fehlende Definition einer „schweren Wechselwirkung“. Zwar weiß man, dass die gleichzeitige Einnahme von zwei Arzneimitteln mit Interaktionspotenzial eine Arzneimittelwechselwirkung hervorrufen kann<sup>154</sup>, was jedoch als klinisch relevant gilt, lässt sich hiermit nicht beantworten. Zwischen umfassenden und anerkannten Listen klinisch relevanter Wechselwirkungen ergab sich in Studien nur eine unzureichende Übereinstimmung von 50%<sup>93</sup>. So lassen sich die unterschiedlichen Ergebnisse zwar erklären, im klinischen Alltag sind diese jedoch problematisch.

Die ifap Datenbank und die Datenbank von PGXperts konnten mit 8,5 Punkten gemeinsam das beste Ergebnis erzielen. Der Anteil der potenziell schweren Wechselwirkungen liegt in der ifap Datenbank jedoch bei 2%, während PGXperts 71% aller gefundenen Wechselwirkungen als „schwer“ einschätzt.

Nach unseren Ergebnissen scheint die Nutzung einer einzelnen Datenbank zur Gewährung der Patientensicherheit nicht auszureichen. Die Nutzung von mindestens zwei Programmen erscheint erforderlich. Zwar kann nach den Ergebnissen der Studie auch so nicht gewährleistet werden, dass alle potenziellen Risiken für den Patienten detektiert werden, jedoch erscheint wenigstens eine Risikominimierung möglich. Insbesondere individuelle Informationen zum Patienten scheinen außerdem erforderlich, um die ausgegebenen Ergebnisse korrekt einschätzen zu können. Hier sind die Kliniker und Pharmazeuten gefragt, die ihr Wissen mit den Ergebnissen der elektronisch generierten Informationen kombinieren müssen. Um Gefahren für den Patienten zu erkennen, scheint klinische Erfahrung unabdingbar.

## **4.2 Einzelergebnisse Datenbanken**

In dieser Studie wurde nach umfangreicher Literaturrecherche ein einzigartiges Bewertungssystem zur Beurteilung der eingeschlossenen Datenbanken entworfen.

Bei Erfüllung eines Kriteriums wurde ein Punkt vergeben, sodass insgesamt 11

Punkte zu erreichen waren. Keine Datenbank konnte diese Zahl erreichen. Mit DocMorris und medikamente-per-klick.de wurden zwei Datenbanken in die Studie eingeschlossen, die keinen Punkt erreichen konnten und damit gemeinsam auf dem letzten Platz liegen. Der Mittelwert für alle 12 eingeschlossene Datenbanken liegt bei 4,75, welches bei einer Gesamtzahl von 11 Punkten ein ausgesprochen schwaches Ergebnis ist. Nicht mal die Hälfte aller Punkte konnte im Schnitt erreicht werden. Mit jeweils 8,5 Punkten erzielten die Datenbanken von ifap und PGXperts das beste Ergebnis. Das Bewertungssystem wurde nach möglichst objektiven Bewertungskriterien erstellt. Zu beachten ist, dass wirtschaftliche Aspekte wie Einkaufspreis nicht in den Bewertungskriterien berücksichtigt wurden, diese aber in der Anschaffung einer EDV-gestützten Datenbank für den Einzelnutzer sehr relevant sein können. Außerdem variieren die Nutzeroberflächen der einzelnen Datenbanken stark und individuelle Vorlieben der Handhabung wurden in unserem Bewertungssystem nicht mitberücksichtigt. Beispielsweise ist zur Nutzung des Testsiegers ifap Windowsnutzung Voraussetzung, so dass Nutzer von Apple Produkten das Programm nicht installieren können. Die besten Ergebnisse wurden für die Kategorien „Vollständigkeit“ und „Ergebnisdarstellung“ erzielt. Jeweils 8 Datenbanken konnten diese beiden Punkte erfüllen. Am schlechtesten schnitten die Kategorien „Aktualität“ und „Filter“ ab. Um die Kategorie „Aktualität“ zu erfüllen waren zu jeder ausgegebenen Wechselwirkung unter 5 Jahre alte Quellenangaben Voraussetzung. Fairerweise bedeutet die Angabe von älteren Referenzen nicht automatisch, dass diese unwahr oder nicht mehr aktuell sind. Dennoch erscheint uns unabdingbar, dass Datenbanken regelmäßig aktualisiert werden und die bereitgestellten Informationen regelmäßig überprüft werden. Außerdem erfolgten in den Jahren 2021 und 2022 rund 91 Medikamentenneuzulassungen<sup>155</sup>26.05.24 09:38:00. Integration neuartiger Wirkstoffe in die bestehenden Systeme ist für eine sichere Patientenbetreuung unserer Meinung nach ebenso notwendig, wie die regelmäßige Überprüfung sicher geglaubter Informationen.

Dass die Kategorie „Filter“ ebenfalls sehr schlecht abschnitt, beleuchtet wahrscheinlich eines der Hauptprobleme EDV-gestützter Informationssysteme

im klinischen Alltag. Mit den Filtereinstellungen sollte der Nutzer die Art und Anzahl der ausgegebenen Wechselwirkungen voreinstellen können. Sinn ist klinisch irrelevante Ergebnisse ausblenden zu können, um Konzentration für die wesentlichen Informationen zu garantieren und „Over Alerting“ zu vermeiden. Um den Computer entscheiden zu lassen, welche Informationen von klinischer Relevanz sind, benötigt der Nutzer ein hohes Maß an Vertrauen und muss Entscheidungen abgeben können. Nur in der ABDA-Datenbank und der Datenbank von Scholz online war es überhaupt möglich Filtereinstellungen zu verwenden.

„Over Alerting“ kann zu „Alert Fatigue“ werden. Muss man sich mit zu vielen irrelevanten Warnmeldungen auseinandersetzen, sinkt die Konzentration und Warnhinweise werden nach und nach nicht mehr ernst genommen. Dieses kann zu Missachtung auch klinisch relevanter Meldungen führen und den Patienten gefährden<sup>156</sup>. In einer 2016 von Edrees et al. durchgeführten Studie in den Vereinigten Staaten konnten die Autoren herausfinden, dass Kliniker über 90% aller Warnmeldungen eines EDV-gestützten Unterstützungssystems und auch fast 90% Warnungen der höchsten Kategorie ignorierten<sup>157</sup>. Gründe hierfür sind vielfältig. Am häufigsten werden nach Studienergebnissen jedoch folgende Gründe diskutiert: Warnmeldungen würden lediglich beinhalten, dass die gewählte Kombination überwacht werden sollte, Warnungen würden für klinisch irrelevant erachtet, oder der Nutzen überwiege das potenzielle Risiko<sup>108</sup>. Aus diesem Grund erscheint uns wichtig, dass eine Datenbank sowohl Filtereinstellungen zur Ausblendung klinisch irrelevanter Meldungen beinhaltet als auch Möglichkeiten bietet Patientendaten wie beispielsweise Alter, Vorerkrankungen oder Schwangerschaft zu erfassen. Nur durch Kombination dieser beiden Kriterien kann die Gefahr verringert werden potenziell schwerwiegende Wechselwirkungen zu übersehen. In unserer Studie ist Scholz online die einzige Datenbank, die beide Kriterien erfüllen konnte. Bei insgesamt 12 eingeschlossenen Datenbanken ist dieses Ergebnis angesichts Nutzerfreundlichkeit und gleichzeitig Gefahrenabwendung für den Patienten unzureichend.

### 4.3 Kostenfreie vs. kostenpflichtige Datenbanken

Um ein möglichst umfangreiches Bild aller in Deutschland gebräuchlichen Datenbanken zu zeichnen, wurden sowohl kostenfreie als auch kostenpflichtige Datenbanken in die Studie eingeschlossen. Mit insgesamt 8 eingeschlossenen kostenpflichtigen und 4 kostenfreien Datenbanken, überwog die Anzahl der kostenpflichtigen Datenbanken.

Vergleicht man die beiden Gruppen miteinander, schnitt die Gruppe der kostenpflichtigen Datenbanken deutlich besser ab. Im Median konnte die Gruppe der kostenfreien Datenbanken lediglich eine Punktzahl von 1,5 erreichen, während die Gruppe der kostenpflichtigen Datenbanken einen mittleren Punkteschnitt von 6,38 erreicht.

Um die beiden Medianwerte miteinander zu vergleichen, wurde der T-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Beide Gruppen unterschieden sich statistisch signifikant.

Aus der Gruppe der kostenfreien Datenbanken stach lediglich drugs.com mit 5 erreichten Punkten heraus. drugs.com ist englischsprachig und wird hauptsächlich im US-amerikanischen Raum genutzt, was in dieser Studie eine Ausnahme darstellt. Im Gegensatz zu den weiteren eingeschlossenen, kostenfreien Datenbanken verfügt drugs.com über ein übersichtliches Rankingsystem und unterschied sich insbesondere durch die Angabe evidenzbasierter Referenzliteratur von den weiteren, kostenfreien Datenbanken. Als US-amerikanische Plattform fiel jedoch insbesondere die große Anzahl fehlender Wirkstoffe auf. Mit 14 unbekanntem Wirkstoffen schnitt drugs.com hier von allen Datenbanken am schlechtesten ab. In Deutschland häufig verwendete und wichtige Arzneimittel, wie beispielsweise Pipamperon, Melperon und Metamizol werden in den USA nicht verwendet<sup>158</sup>, was die Unvollständigkeit erklärt und die Datenbank für den europäischen Markt lediglich bedingt wettbewerbsfähig macht. Hier sollten weitere Vergleiche mit in den Vereinigten Staaten häufig verwendeten Datenbanken, wie beispielsweise „Micromedex drug interaction“ oder „Medscape“ folgen. Mit Ausnahme von drugs.com konnten die kostenfreien Datenbanken nicht überzeugen, was sich durch die niedrige Punkteausbeute objektivieren lässt. Wie viele Nutzer die kostenfreien Interaktionsprogramme täglich verwenden ist unklar. Bei jedoch ca. 21 Millionen

Lesern der Apothekenumschau<sup>123</sup> und mehreren Millionen Nutzern von Online-Versandapotheken erscheint die Zahl nicht unerheblich. Durch inkonsistente Angaben und insbesondere Warnungen ohne Bereitstellung weiterer Informationen könnten die kostenfreien Datenbanken, mit Ausnahme von drugs.com, eher zu Verunsicherung, denn zur Patientensicherheit beitragen. Insbesondere Warnhinweise wie „Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden“, wie häufig beispielsweise im Interaktionscheck der Apotheken Umschau gesehen, kann Patienten verunsichern und vielleicht sogar zum Absetzen der eigenen Medikation führen. Dieses kann ohne ärztliche, oder pharmazeutische Rücksprache gefährlich werden und Warnmeldungen sollten daher sicher anders präsentiert werden. Außerdem könnte durch solche Warnmeldungen die Arzt-Patienten-Beziehung, oder Pharmazeuten-Patienten-Beziehung belastet werden, sollte der Patient einem EDV-gestützten System mehr Vertrauen entgegenbringen als dem zwischenmenschlichen Austausch.

Zusammenfassend ließ sich mit Ausnahmen ein deutlicher Qualitätsunterschied zwischen kostenfreien und kostenpflichtigen Datenbanken zu Ungunsten der kostenfreien Datenbanken feststellen. Nicht nur boten kostenfreie Datenbanken wenig Informationen. Nach umfassender Durchsicht und Bewertung ließ sich leider wenig Zusatznutzen belegen.

Als Fazit besteht für alle Datenbanken, insbesondere jedoch in der Gruppe der kostenfreien Datenbanken, erheblicher Überarbeitungsbedarf und die Nutzung der kostenfrei angebotenen „Wechselwirkungschecks“ ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht nur nicht ratsam, sondern unter Umständen adhärenz- oder sogar patientengefährdend.

#### **4.4 Trefferquote**

Die „Trefferquote“ ist ein Versuch die Sensitivität der Datenbanken zu objektivieren. Die 560 untersuchten Interaktionspaare gelten als 100%. Mit 55% konnte mediQ die höchste Trefferquote insgesamt vorweisen. Selbiges gilt für die Trefferquoten der rein psychiatrischen und der gemischten Paare. Die höchste Trefferquote für die rein somatischen Paare erzielten arznei-telegramm und Scholz online. Die Trefferquote sagt wenig über die Qualität der einzelnen

Datenbanken aus und ist daher kein Teil des Bewertungssystems. Korrekterweise wären 100% die Anzahl der tatsächlich vorhandenen Wechselwirkungen und nicht der Interaktionspaare insgesamt. Da jedoch keine ausreichenden Kriterien zur Definition einer klinisch relevanten Wechselwirkung vorliegen und auch die kostenpflichtigen Datenbanken sich diesbezüglich grundlegend unterscheiden, kann die tatsächliche Anzahl der relevanten Wechselwirkungen nicht erfasst werden. Die Trefferquote beinhaltet hier alle möglichen Paarungen aller zugelassenen Arzneimittel, also auch Paarungen, die keine klinisch relevanten Interaktionen beinhalten. Die Trefferquote kann daher die große Diversität der Datenbanken abbilden, sagt jedoch wenig über die Qualität der einzelnen Datenbanken aus.

#### **4.5 Schwere Wechselwirkungen**

Vier der fünf Interaktionspaare, die am häufigsten als potenziell schwer wechselwirkend eingestuft wurden, bestanden aus zwei psychiatrischen Wirkstoffen.

Die 10 häufigsten, an schweren Wechselwirkungen, beteiligten Wirkstoffe waren ebenfalls allesamt psychiatrische Wirkstoffe und waren gemeinsam an über 60% aller schweren Wechselwirkungen beteiligt. WHO-Vorhersagungen zu Folge könnten Depressionen im Jahr 2030 die weltweit häufigste Erkrankung sein und das Gesundheitssystem mit unvorstellbaren Summen im Sinne mehrerer Trillionen US-Dollar belasten<sup>159</sup>. Da psychiatrisch erkrankte Patienten unter pharmazeutischer Monotherapie häufig keine Remission erreichen und offizielle Leitlinien dann die Kombination mit weiteren psychiatrischen Wirkstoffen empfehlen, steigt nachfolgend auch das Risiko einer potenziellen Arzneimittelwechselwirkung<sup>160</sup>. Betrachtet man diese Aspekte erscheint die Einordnung der häufigsten, schweren Wechselwirkungen umso wichtiger und sowohl für das Gesundheitssystem im Allgemeinen als auch für jeden einzelnen Patienten relevant.

#### **4.6 Einzelne Interaktionspaare**

Um einen optimalen Vergleich der Datenbanken zu ermöglichen, wurden 10 Interaktionspaare ausgewählt und die Ergebnisse der einzelnen Datenbanken miteinander verglichen.

Die unterschiedlichen Ergebnisse und insbesondere die ausgegebenen Warnmeldungen höherer Kategorien für im klinischen Alltag häufige und teilweise leitlinienkonforme Medikamentenkombinationen beleuchten das Problem des „Over-Alertings“. Studien zufolge werden mehr als 50% aller elektronisch generierten Warnmeldungen ignoriert<sup>161</sup>, was bei der Fülle an irrelevanten Informationen keine Überraschung ist. Dennoch konnten Wong et al. in ihrer 2018 veröffentlichten Studie einen Zusammenhang zwischen fälschlicherweise übergangenen Warnmeldungen und tatsächlich eingetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen nachweisen<sup>162</sup>, was Relevanz und Schwierigkeit dieses Themas unterstreicht.

Um diesen Effekt zu vermeiden, könnten Datenbanken ihre Warnmeldungen für leitlinienkonforme Kombinationen beispielsweise nur in der niedrigsten Warnstufe ausgeben, oder mit einem Hinweis für „leitliniengerechte“ Therapie versehen. Außerdem scheinen Filterfunktionen umso wichtiger. Nutzer könnten vorher einstellen welche Warnmeldungen welcher Kategorie angezeigt werden sollen und größeres Augenmerk könnte auf die Meldungen der höheren Kategorien gelegt werden.

Für die erfahrungsgemäß wechselwirkungsreichen Interaktionspaare waren die ausgegebenen Empfehlungen der einzelnen Datenbanken ebenfalls sehr unterschiedlich. Die heterogenen Ergebnisse können bei Nutzung mehrerer Datenbanken nicht nur zu Verunsicherung führen, sondern bergen ebenso Konfliktpotenzial. In dieser Arbeit wurden mehrere Datenbanken untersucht, die hauptsächlich auf die Interessen medizinischer Laien ausgerichtet sind und kostenfrei verfügbar sind. Mit diesen Hilfsmitteln können die eigenen Medikationspläne überprüft werden und in Zeiten des informierten Patienten wird diese Möglichkeit sicher häufiger genutzt, während bis vor einigen Jahren noch auf die ärztliche oder pharmazeutische Expertise vertraut wurde. Studien zu Folge würden Patienten insbesondere zwischenmenschliche Qualitäten der Ärzte schätzen, während Ärzte Therapietreue und Vertrauen zu würdigen wissen<sup>163</sup>. Nutzen nun Arzt und Patient verschiedene Interaktionsdatenbanken könnte das Vertrauen zwischen beiden Parteien geschädigt werden. Auf Patientenseite könnten insbesondere schwere Warnhinweise, oder Hinweise die Medikamentenkombinationen „verbieten“ zu Verunsicherung führen.

Möglicherweise führt dieses auf Patientenseite sogar zu „Non-Adhärenz“, was eine Patientengefährdung zur Folge haben kann. Arzt und Apotheker benötigen ihrerseits das Selbstvertrauen die eigenen Medikationsvorschläge kritisch zu hinterfragen und sich gleichzeitig in der eigenen Expertise nicht angegriffen zu fühlen, sowie gleichzeitig Geduld und Durchhaltevermögen, um Vertrauen wiederherzustellen und zu gemeinsamer Basis zurückzukehren.

Auch die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Arzt und Apotheker, oder verschiedenen Ärzten (beispielsweise zwischen Fach- und Hausarzt) könnte bei Nutzung verschiedener Datenbanken leiden, da die verschiedenen Parteien uneinheitlich informiert werden. Auch die Ergebnisse der kostenpflichtigen Datenbanken waren sehr heterogen, was Unstimmigkeiten im Behandlungskonzept medizinischen Fachpersonals hervorrufen kann. Studien wie diese könnten helfen ein gewisses Bewusstsein für die Unstimmigkeiten zwischen verschiedenen Datenbanken zu schaffen, um Konflikten vorzubeugen. Auf der anderen Seite können bei Nutzung lediglich einer Datenbank Dinge übersehen werden, die an anderer Stelle möglicherweise aufgedeckt werden.

Betrachtet man diese Ergebnisse scheint die Nutzung einer einzelnen Datenbank nicht auszureichen. Auch bei den kostenpflichtigen Datenbanken ist es nicht nur möglich, dass manche Datenbanken vor schweren Wechselwirkungen warnen und andere womöglich nur leichte oder gar keine Warnmeldungen ausgeben, sondern sogar wahrscheinlich. Insgesamt ist die Notwendigkeit persönlicher Erfahrungen daher nicht zu unterschätzen, die in jede Entscheidung miteinfließen sollte.

#### **4.7 Limitierungen der Studie und Ideen für die Zukunft**

In dieser Studie wurde die Medikation von insgesamt 104 Patienten auf potenzielle Wechselwirkungen in 12 verschiedenen Datenbanken überprüft.

Um potenzielle Wechselwirkungen zu erfassen, wurden in dieser Studie nur 12 Datenbanken verwendet. Bei Auswahl einer größeren Anzahl digitaler Unterstützungssysteme, oder durch Einbeziehung anderer Datenbanken könnten die Ergebnisse anders ausfallen.

Bei einer Anzahl von 104 Patienten und einer durchschnittlichen Medikamenteneinnahme von 2,66 lag die Anzahl der unterschiedlichen Medikamente bei lediglich 99. Insgesamt wurde daher nur ein Bruchteil der riesigen Anzahl verschiedener in Deutschland zugelassener Wirkstoffe untersucht.

Außerdem betrachtet die Studie ein psychiatrisches Patientenkollektiv mit depressiv vorerkrankten Patienten und daher wurden die Patienten hauptsächlich mit antidepressiver Medikation behandelt. Stärken der Datenbanken auf unterschiedlichen Ebenen, betreffend verschiedener Medikamentengruppen, wurden daher en détail nicht erforscht. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Stationen müsste in weiteren Studien untersucht werden.

Um ein möglichst umfassendes Bild aller Datenbanken zu zeichnen, wurden die in Deutschland am häufigsten verwendeten Datenbanken eingeschlossen. Digitale Unterstützungssysteme, die auf anderen Kontinenten oder weltweit verwendet werden, waren mit Ausnahme von drugs.com jedoch kein Teil der Studie. Ein Produktvergleich zwischen englisch- und deutschsprachigen Systemen könnte bei der Suche nach der „idealen Datenbank“ hilfreich sein, um Stärken und Schwächen der jeweiligen Systeme auszuloten.

Alle Patienten wurden aufgrund einer depressiven Erkrankung stationär im Universitätsklinikum Frankfurt behandelt, weshalb Psychopharmaka und insbesondere Antidepressiva anteilig sehr häufig vertreten waren. Nur die Medikation der Patienten wurde in der Studie anonymisiert verwendet. Die Einbeziehung individueller Patientendaten wie beispielsweise Alter und Geschlecht, sowie Vorerkrankungen erfolgte nicht. Ebenso wenig wurden Patientenindividualitäten, wie Abhängigkeitserkrankungen von legalen, oder illegalen Drogen berücksichtigt. Erfahrungsgemäß ist die Rate an Suchterkrankungen insbesondere bei psychiatrischen Patienten hoch und sollten daher auch aufgrund möglicher Wechselwirkungen mit Medikamenten in einer weiteren Studie untersucht werden, da diese Informationen bei der Medikationsauswahl essenziell sind.

Ein weiterer wichtiger Punkt, der bei der Betrachtung potenzieller Wechselwirkungen beachtet werden sollte, ist die Pharmakogenetik. Durch neuere Daten weiß man, dass diese bei der Metabolisierung von Arzneistoffen eine wichtige Rolle spielt und Risiken für Medikamentenneben- und Wechselwirkungen individuell sehr unterschiedlich sind.

Des Weiteren stützen sich die Studienergebnisse auf theoretische, von den Datenbanken ermittelte, potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen. Ein praktischer Bezug, im Sinne eines Vergleichs zwischen potenziell ermittelten Wechselwirkungen und tatsächlich in der Praxis aufgetretenen Wechselwirkungen, wäre überaus interessant. Ein Vergleich mit weiteren Studien, die eine Patientenbefragung hinsichtlich eingenommener Medikation und aufgetretenen Neben- und Wechselwirkungen mit Hilfe speziell entworfener Patientenfragebögen durchführten, wie im Universitätsklinikum Frankfurt bereits geschehen, sollte erfolgen. In der Studie sind keine Medikamentenumstellungen, oder -erweiterungen erfasst und die Medikation eines jeden ist daher eine Momentaufnahme.

Um die tatsächliche, klinische Relevanz der ausgegebenen Wechselwirkungen zu überprüfen, sollten unbedingt weitere Studien folgen.

Durch den Vergleich theoretischer Risiken mit in der klinischen Praxis aufgetretenen Wechselwirkungen, könnte die Relevanz digitaler Unterstützungssysteme weiter unterstrichen werden und die Integration in den klinischen Alltag unter Umständen erleichtert werden.

## **4.8 Ausblick**

Patientensicherheit sollte das in der Medizin höchste Ziel sein und insbesondere vermeidbare Medikamentenwechselwirkungen müssen daher auf ein Minimum reduziert werden. Durch die riesige Anzahl der verfügbaren Arzneimittel und den vielen jährlich neu zugelassenen Wirkstoffen ist die Kenntnis aller möglichen Wechselwirkungen unmöglich geworden.

Die Hinzunahme digitaler Hilfsmittel ist daher wünschens-, empfehlenswert und wahrscheinlich auch unabdingbar. Digitale Hilfsmittel sollen Klinikern bei der optimalen Arzneimitteltherapie helfen, vor Risiken warnen, den Arbeitsalltag erleichtern und im besten Fall Arbeitsabläufe beschleunigen.

Sicher ist die Digitalisierung in anderen Branchen weiter fortgeschritten als im Gesundheitssystem. Digitale Patientenakten sind längst nicht in jedem Krankenhaus, oder in jeder Praxis Standard, ähnlich verhält es sich mit digitalen Arzneimitteldatenbanken.

Die ideale Datenbank gibt es bisher nicht. Auch die Nutzung einer einzelnen Datenbank scheint, nach den Ergebnissen unserer Studie, nicht auszureichen. Die Ergebnisse waren zu unterschiedlich, als dass der Nutzer sich guten Gewissens auf eine Datenbank verlassen könnte. Zusätzlich bieten die Datenbanken unterschiedliche, individuelle Feinheiten und der Nutzer muss selbst entscheiden, welche Details ihm in der Patientenbetreuung am wichtigsten sind.

Digitale Hilfsmittel können helfen – sie ersetzen jedoch keine klinische Erfahrung und den Austausch zwischen Arzt und Patient. Zu viele individuelle Feinheiten müssen in der Arzneimitteltherapie berücksichtigt werden und diese können letztendlich nur durch ein Gespräch zwischen Kliniker und Patient erfasst werden.

Dennoch scheinen moderne Verfahren, wie beispielsweise QR-Codes auf Medikamentenplänen, um die Medikation eines jeden Patienten automatisch zu erfassen und automatisch auf potenzielle Wechselwirkungen zu überprüfen, sehr hilfreich. Bei unklarem Beschwerdebild eines Patienten beispielsweise in der Hausarztpraxis, in der Ambulanz, oder in der zentralen Notaufnahme kann eine solche Möglichkeit schnell Klarheit schaffen und dem Kliniker bei der Patientenbehandlung behilflich sein. Diese Möglichkeiten sollten genutzt und weiter ausgebaut werden. Aktuell stehen sie keinesfalls jedem Kliniker zur Verfügung. Außerdem sollte der Umgang mit digitalen Hilfsmitteln in der Praxis verstanden werden. Da die richtige Verwendung nicht immer selbstverständlich ist, sollten Schulungen stattfinden oder Kurse zur optimalen Nutzung digitaler Hilfsmittel bereits in die Studentenlehre integriert werden.

Unsere Studie zeigt, dass alle Datenbanken Verbesserungspotenzial haben. Verschiedene Datenbanken konnten häufig in verschiedenen Bereichen punkten und keine Datenbank konnte alle Punkte erfüllen. Entwickler von Datenbanken sollten sich weiterhin insbesondere mit Klinikern auseinandersetzen, um

Datenbanken zu verbessern, sicherer zu machen und die Ansprüche der Nutzer zu erfüllen. Weitere klinische Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen sind unerlässlich. Bei der Betrachtung der ausgegebenen Warnhinweise fiel die fehlende, suffiziente Evidenz häufig auf und so kann die Einordnung einer Wechselwirkung schwerfallen. Vielleicht gelingt es eine „klinisch relevante Wechselwirkung“ zu definieren und so einen weiteren Schritt in Richtung Patientensicherheit zu gehen. Zusätzlich sollten weitere Maßnahmen ergriffen werden, um die Arzneimitteltherapiesicherheit zu erhöhen. Studien konnten zeigen, dass interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Fachrichtungen zur Vermeidung von Medikamenteninteraktionen und somit zur Patientensicherheit beitragen kann. Nach dem „Eichberger Modell“ ist ein klinischer Pharmazeut in einem psychiatrischen Krankenhaus beschäftigt. Über mehrere Monate wurden alle Anfragen an den Pharmazeuten, beispielsweise bezüglich Medikamentenneuverordnungen, Medikamenteninteraktionen, unerwünschten Arzneimittelereignissen und Medikamentenwechseln dokumentiert. Hohe Nachfrageraten gab es sowohl von medizinischem Personal, als auch von Patienten und die Akzeptanzquote lag bei 100%<sup>164</sup> und zeigt somit, wie gut die vertrauensvolle Zusammenarbeit gelingen kann.

Im ambulanten Bereich gibt es mittlerweile einen Anspruch auf eine Medikationsanalyse für Patienten, die dauerhaft mehr als 5 Medikamente einnehmen/anwenden müssen. Dies ist in Apotheken durchführbar und beinhaltet die systematische Analyse nach Interaktionen, aber auch anderen arzneimittelbezogenen Problemen.

Pharmazeutische Interventionen können nicht nur einen Beitrag zur Patientensicherheit leisten, sondern auch wirtschaftliche Aspekte verbessern. In einem Review von Gallagher et al. aus dem Jahr 2014 konnte durch die Mitarbeit eines Pharmazeuten in allen 20 Studien ein positiver Effekt aufs Krankenhausbudget nachgewiesen werden<sup>165</sup>, wie auch das Eichberger Model<sup>164</sup>.

Gründe, um Bewusstsein für interdisziplinäre Zusammenarbeit in Zukunft zu

stärken und weiter auszubauen gibt es demnach genug und sie sollte im klinischen Alltag weiter bestärkt und gefördert werden.

## 4.9 Zusammenfassungen

### 4.9.1 Zusammenfassung

Die Ergebnisse der Studie und die Diversität der Datenbanken ist groß.

Für 12 Datenbanken wurde ein Punktesystem mit elf Items entworfen, um die Qualität der einzelnen Datenbanken zu objektivieren. Keine Datenbank konnte alle Bewertungskriterien erfüllen. Der insgesamt schlechte Punktedurchschnitt ist ein Indikator für die Mängel der aktuell verfügbaren Datenbanken. Außerdem konnten wir einen Qualitätsunterschied zwischen kostenpflichtigen und kostenfreien Datenbanken beweisen und mussten im Zuge dieser Ergebnisse die Frage stellen, ob kostenfreie Datenbanken überhaupt nützlich sind. Zwischen den kostenpflichtigen Datenbanken fallen die Qualitätsunterschiede weniger gravierend aus, wenngleich Stärken und Schwächen sich deutlich unterscheiden. Die häufigsten Wechselwirkungen wurden in allen Datenbanken mit großem Abstand zwischen rein psychiatrischen Interaktionspaaren erfasst. Dieses zeigt, wie wechselwirkungsreich Psychopharmaka sind und dass psychiatrische Patienten besonders vulnerabel sind. Die Nutzung digitaler Hilfsmittel scheint bei Betrachtung der hohen Anzahl ausgegebener Warnmeldungen unabdingbar zu sein, dennoch existiert große Uneinheitlichkeit bei der Bewertung der einzelnen Interaktionen. Die Vorstellung, dass zwei Kliniker bei Nutzung zweier unterschiedlicher Datenbanken zu völlig unterschiedlichen Empfehlungen kommen, fällt nicht schwer. Gleichzeitig könnte die Kooperation von Heilberuflern, die unterschiedliche Datenbanken verwenden, die Chance auf zusätzlichen Informationsgewinn und Austausch erhöhen, was im Umkehrschluss in einer erhöhten Arzneimitteltherapiesicherheit resultiert. In Studien konnte der positive Effekt interdisziplinärer Zusammenarbeit bereits bewiesen werden.

Zusammenfassend konnten umfangreiche Differenzen zwischen allen untersuchten Datenbanken aufgezeigt werden. Um den Anforderungen des klinischen Alltags zu genügen, müssen digitale Unterstützungssysteme weiterentwickelt werden.

Die „ideale Datenbank“ gibt es bisher nicht – das lässt sich durch unser Punktesystem beweisen. Um im klinischen Alltag Patientensicherheit zu gewährleisten ist die Nutzung einer einzelnen Datenbank bisher nicht ausreichend.

Die Gewährung der Patientensicherheit sollte unser oberstes Ziel sein und um dieses zu erreichen, bedarf es vieler Komponenten. Neben der Nutzung und vor allem Weiterentwicklung digitaler Unterstützungssysteme sollte auch der zwischenmenschliche Austausch weiter gefördert werden. Interdisziplinäre Zusammenarbeit im Sinne pharmazeutischer Dienstleistungen zur Medikationsanalyse könnten ein zusätzliches Instrument zur Vermeidung arzneimittelbezogener Probleme werden.

Zukünftig werden unsere Patienten am meisten von optimaler Nutzung weiterentwickelter Technologien, sowie wachsendem zwischenmenschlichem Austausch profitieren.

## 4.9.2 Abstract

The results of the study and the diversity of the databases are large.

To objectify the quality of the individual databases, a scoring system with eleven items was developed for 12 databases. No database was able to fulfil all the evaluation criteria. An indicator of the shortcomings of the currently available databases is the poor overall average score.

There was also evidence of a difference in quality between fee-paying and free databases, which raises the question of whether free databases are useful at all. Although the strengths and weaknesses of the paid databases are very different, the differences in quality between the paid databases are less severe.

The most frequent interactions in all the databases - by a wide margin - were between pairs of interactions that were purely psychiatric in nature. This shows the richness of psychotropic interactions and the vulnerability of psychiatric patients.

Using digital tools seems essential given the high number of alerts issued, but there is great inconsistency in how individual interactions are assessed.

It is easy to imagine two clinicians using two different databases, making completely different recommendations. At the same time, the chances of gaining and sharing additional information, and thus improving the safety of drug therapy, could be increased by collaboration between healthcare professionals using different databases. Studies have already shown the positive effects of interdisciplinary collaboration.

In summary, the results of this study have shown that there are significant differences between the databases. To meet the requirements of daily clinical practice, digital support systems need to be further developed. The "ideal database" does not yet exist - this can be demonstrated by our scoring system. So far, using a single database has not been sufficient to ensure patient safety in everyday clinical practice. Ensuring the safety of patients should be our primary goal, and in order to achieve this goal, many components are needed. Interpersonal exchange should be promoted in addition to the use and especially the further development of digital support systems.

An additional tool to prevent drug-related problems could be interdisciplinary cooperation in the form of pharmaceutical services for medication analysis.

In the future, optimal use of advanced technologies and increased interpersonal exchange will benefit our patients the most.

## 5 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: F-Diagnosen nach ICD-10
- Abbildung 2: Stationen Universitätsklinikum Frankfurt
- Abbildung 3: arznei-telegramm, Arzneimitteldatenbank Wechselwirkungen
- Abbildung 4: ABDA, Interaktionssuche
- Abbildung 5: AiDKlinik, Medibox
- Abbildung 6: ifap, Therafox Pro
- Abbildung 7: PGXperts, Interaktionscheck
- Abbildung 8: PSIAC, Wechselwirkungen
- Abbildung 9: PSIAC, Pharmakokinetik/Stoffwechselwege
- Abbildung 10, mediQ, Interaktions-Check
- Abbildung 11: Scholz online, Filtereinstellung zur Patientenindividualität
- Abbildung 12: Scholz online, Wechselwirkungen
- Abbildung 13: drugs.com, Pill Identifier
- Abbildung 14: drugs.com, Interactions between your drugs
- Abbildung 15: DocMorris, Ergebnis ihres Wechselwirkungschecks
- Abbildung 16: medikamente-per-klick.de, Wechselwirkungscheck zwischen zwei Medikamenten
- Abbildung 17: Apotheken Umschau, Schwerwiegende Wechselwirkungen
- Abbildung 18: Treffer Datenbanken
- Abbildung 19: Gesamtpunktzahl Datenbanken
- Abbildung 20: Einzelbewertung Datenbanken
- Abbildung 21: drugs.com, Wechselwirkungen
- Abbildung 22: drugs.com, Wechselwirkungen nach Rankingsystem
- Abbildung 23: DocMorris, Wechselwirkungen
- Abbildung 24: DocMorris, Wechselwirkungen nach Rankingsystem
- Abbildung 25: medikamente-per-klick.de, Wechselwirkungen nach Rankingsystem
- Abbildung 26: Apotheken Umschau, Wechselwirkungen nach Rankingsystem
- Abbildung 27: Apotheken Umschau, Wechselwirkungen

- Abbildung 28: arznei-telegramm, Wechselwirkungen
- Abbildung 29: ABDA, Wechselwirkungen
- Abbildung 30: ABDA, Wechselwirkungen nach Rankingsystem
- Abbildung 31: AiDKlinik, Wechselwirkungen
- Abbildung 32: AiDKlinik, Wechselwirkungen nach Rankingsystem
- Abbildung 33: ifap, Wechselwirkungen
- Abbildung 34: ifap, Wechselwirkungen nach Rankingsystem
- Abbildung 35: PGXperts, Wechselwirkungen
- Abbildung 36: PGXperts, Wechselwirkungen nach Rankingsystem
- Abbildung 37: PSIAC, Wechselwirkungen
- Abbildung 38: PSIAC, Wechselwirkungen nach Rankingsystem
- Abbildung 39: mediQ, Wechselwirkungen
- Abbildung 40: mediQ, Wechselwirkungen nach Rankingsystem
- Abbildung 41: Scholz online, Wechselwirkungen
- Abbildung 42: Scholz online, Wechselwirkungen nach Rankingsystem
- Abbildung 43: Trefferquote gesamt
- Abbildung 44: Trefferquote für psychiatrische Interaktionspaare
- Abbildung 45: Trefferquote für gemischte Interaktionspaare
- Abbildung 46: Trefferquote für somatische Interaktionspaare
- Abbildung 47: Schwere Wechselwirkungen
- Abbildung 48: Beteiligte Wirkstoffe an schweren Wechselwirkungen
- Abbildung 49: Einzelne Interaktionspaare

## 6 Literaturverzeichnis

1. Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions. *Med Clin (Barc)*. 2020;154(5):178-184. doi:10.1016/j.medcli.2019.08.007
2. Hiemke C. Arzneimittelinteraktionen. In: Schneider F, ed. *Klinikmanual Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. Springer; 2016:169-183. doi:10.1007/978-3-642-54571-9\_4
3. Niu J, Straubinger RM, Mager DE. Pharmacodynamic Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(6):1395-1406. doi:10.1002/cpt.1434
4. Milde AS, Motsch J. Medikamenteninteraktionen für den Anästhesisten. *Anaesthesist*. 2003;52(9):839-859. doi:10.1007/s00101-003-0563-2
5. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):230. doi:10.1186/s12877-017-0621-2
6. Moßhammer D. Polypharmazie – Tendenz steigend, Folgen schwer kalkulierbar. *Deutsches Ärzteblatt*. Published September 23, 2016. Accessed July 30, 2023. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/182151/Polypharmazie-Tendenz-steigend-Folgen-schwer-kalkulierbar>
7. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(2):187-195. doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02744.x
8. Hohmann C, Radziwill R, Klotz JM, Jacobs AH, Eickhoff C, Schulz M. Entwicklung eines Informationssystems für arzneimittelbezogene Probleme im stationären Bereich (APS-Doc). Published 2008. Accessed July 30, 2023. [https://www.krankenhauspharmazie.de/\\_Resources/Persistent/f/3/9/6/f396153792428308a103dae8669c5784e1507680/kph200810\\_artikel925.pdf](https://www.krankenhauspharmazie.de/_Resources/Persistent/f/3/9/6/f396153792428308a103dae8669c5784e1507680/kph200810_artikel925.pdf)
9. Müller-Spahn F. [Psychotropic drugs]. *Ther Umsch Rev Ther*. 1999;56(12):719-725. doi:10.1024/0040-5930.56.12.719
10. Braslow JT, Marder SR. History of Psychopharmacology. Published online 2019.
11. Liu X. Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions and Their Significance. In: Liu X, Pan G, eds. *Drug Transporters in Drug Disposition, Effects and Toxicity*. Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer; 2019:241-291. doi:10.1007/978-981-13-7647-4\_5
12. Derendorf H, Lesko LJ, Chaikin P, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in drug research and development. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(12 Pt 2):1399-1418.

13. Greiner DrC. Interaktionen. 2009;NeuroTransmitter:53-55.
14. Scheife RT, Hines LE, Boyce RD, et al. Consensus Recommendations for Systematic Evaluation of Drug-Drug Interaction Evidence for Clinical Decision Support. *Drug Saf.* 2015;38(2):197-206. doi:10.1007/s40264-014-0262-8
15. Peabody J, Acelajado MC, Robert T, et al. Drug-Drug Interaction Assessment and Identification in the Primary Care Setting. *J Clin Med Res.* 2018;10(11):806-814. doi:10.14740/jocmr3557w
16. Lepakhin VK. WHO\_EDM\_QSM\_2002.2.pdf. Published 2002. Accessed August 20, 2023. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67378/WHO\\_EDM\\_QSM\\_2002.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67378/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
17. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital Admissions Resulting from Preventable Adverse Drug Reactions. *Ann Pharmacother.* 2002;36(9):1331-1336. doi:10.1345/aph.1A333
18. Wood M. Pharmacokinetic drug interactions in anaesthetic practice. *Clin Pharmacokinet.* 1991;21(4):285-307. doi:10.2165/00003088-199121040-00005
19. Sloan RW. Drug interactions. *Am Fam Physician.* 1983;27(2):229-238.
20. Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(5):489-497. doi:10.1002/pds.3592
21. Bjerrum L, Gonzalez Lopez-Valcarcel B, Petersen G. Risk factors for potential drug interactions in general practice. *Eur J Gen Pract.* 2008;14(1):23-29. doi:10.1080/13814780701815116
22. Bergk V, Gasse C, Schnell R, Haefeli WE. Requirements for a successful implementation of drug interaction information systems in general practice: results of a questionnaire survey in Germany. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60(8):595-602. doi:10.1007/s00228-004-0812-6
23. Zehnder S, Beutler M, Bruppacher R, Ehrenhöfer T, Hersberger KE. Needs and use of drug information sources in community pharmacies: a questionnaire based survey in German-speaking Switzerland. *Pharm World Sci PWS.* 2004;26(4):197-202. doi:10.1023/b:phar.0000035881.17853.e0
24. Meier F, Maas R, Sonst A, et al. Adverse drug events in patients admitted to an emergency department: an analysis of direct costs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24(2):176-186. doi:10.1002/pds.3663
25. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA.*

2003;289(9):1107-1116. doi:10.1001/jama.289.9.1107

26. Rottenkolber D, Hasford J, Stausberg J. Costs of adverse drug events in German hospitals--a microcosting study. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2012;15(6):868-875. doi:10.1016/j.jval.2012.05.007

27. Schou TM, Joca S, Wegener G, Bay-Richter C. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 – A systematic review. *Brain Behav Immun.* 2021;97:328-348. doi:10.1016/j.bbi.2021.07.018

28. Skoog I. Psychiatric disorders in the elderly. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* 2011;56(7):387-397. doi:10.1177/070674371105600702

29. Giordana JY, Roelandt JL, Porteaux C. [Mental Health of elderly people: The prevalence and representations of psychiatric disorders]. *L'Encephale.* 2010;36(3 Suppl):59-64. doi:10.1016/S0013-7006(10)70018-X

30. Klein RG, Slomkowski C. Treatment of psychiatric disorders in children and adolescents. *Psychopharmacol Bull.* 1993;29(4):525-535.

31. Weinberg WA, Rutman J, Sullivan L, Penick EC, Dietz SG. Depression in children referred to an educational diagnostic center: Diagnosis and treatment: Preliminary report. *J Pediatr.* 1973;83(6):1065-1072. doi:10.1016/S0022-3476(73)80552-9

32. dgppn. Basisdaten Psychische Erkrankungen. Published online January 4, 2023. Accessed April 29, 2023. [https://www.dgppn.de/\\_Resources/Persistent/93a818859031c45661aa7f6d298d6fecc6de45e9/20230104\\_Factsheet\\_Kennzahlen.pdf](https://www.dgppn.de/_Resources/Persistent/93a818859031c45661aa7f6d298d6fecc6de45e9/20230104_Factsheet_Kennzahlen.pdf)

33. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(7):611-627. doi:10.1016/S2215-0366(20)30203-0

34. Deolmi M, Pisani F. Psychological and psychiatric impact of COVID-19 pandemic among children and adolescents. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2020;91(4):e2020149. doi:10.23750/abm.v91i4.10870

35. Hussain MI, Reynolds TL, Zheng K. Medication safety alert fatigue may be reduced via interaction design and clinical role tailoring: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc JAMIA.* 2019;26(10):1141-1149. doi:10.1093/jamia/ocz095

36. Grolli RE, Mingoti MED, Bertollo AG, et al. Impact of COVID-19 in the Mental Health in Elderly: Psychological and Biological Updates. *Mol Neurobiol.* 2021;58(5):1905-1916. doi:10.1007/s12035-020-02249-x

37. Sepúlveda-Loyola W, Rodríguez-Sánchez I, Pérez-Rodríguez P, et al.

Impact of Social Isolation Due to COVID-19 on Health in Older People: Mental and Physical Effects and Recommendations. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(9):938-947. doi:10.1007/s12603-020-1500-7

38. Ceban F, Ling S, Lui LMW, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2022;101:93-135. doi:10.1016/j.bbi.2021.12.020

39. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis Lond Engl*. 2021;53(10):737-754. doi:10.1080/23744235.2021.1924397

40. Palacio-Ortiz JD, Londoño-Herrera JP, Nanclares-Márquez A, Robledo-Rengifo P, Quintero-Cadavid CP. Psychiatric disorders in children and adolescents during the COVID-19 pandemic. *Rev Colomb Psiquiatr Engl Ed*. 2020;49(4):279-288. doi:10.1016/j.rcp.2020.05.006

41. Salize HJ, Stamm K, Schubert M, et al. Behandlungskosten von Patienten mit Depressionsdiagnose in haus- und fachärztlicher Versorgung in Deutschland. *Psychiatr Prax*. 2004;31(3):147-156. doi:10.1055/s-2003-814828

42. König H, König HH, Gallinat J, et al. Excess costs of mental disorders by level of severity. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2023;58(6):973-985. doi:10.1007/s00127-022-02298-8

43. DuPont RL, Rice DP, Miller LS, Shiraki SS, Rowland CR, Harwood HJ. Economic costs of anxiety disorders. *Anxiety*. 1996;2(4):167-172. doi:10.1002/(SICI)1522-7154(1996)2:4<167::AID-ANX12>3.0.CO;2-L

44. Dams J, Buchholz A, Kraus L, et al. Excess costs of alcohol-dependent patients in German psychiatric care compared with matched non-alcohol-dependent individuals from the general population: a secondary analysis of two datasets. *BMJ Open*. 2018;8(8):e020563. doi:10.1136/bmjopen-2017-020563

45. Harrison PJ, Baldwin DS, Barnes TRE, et al. No psychiatry without psychopharmacology. *Br J Psychiatry*. 2011;199(4):263-265. doi:10.1192/bjp.bp.111.094334

46. Naber D, Bullinger M. Should antidepressants be used in minor depression? *Dialogues Clin Neurosci*. 2018;20(3):223-228.

47. Agius M, Bonnici H. Antidepressants in use in clinical practice. *Psychiatr Danub*. 2017;29(Suppl 3):667-671.

48. Lenz F, Bauer M, Ritter P. Nebenwirkungen der neuen Antidepressiva. *Fortschritte Neurol · Psychiatr*. 2018;86(9):592-603. doi:10.1055/a-0648-1760

49. Santarsieri D, Schwartz TL. Antidepressant efficacy and side-effect burden: a quick guide for clinicians. *Drugs Context*. 2015;4:212290. doi:10.7573/dic.212290

50. Richelson E. Pharmacology of antidepressants. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(5):511-527. doi:10.4065/76.5.511
51. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD006532. doi:10.1002/14651858.CD006532.pub2
52. Khawam EA, Laurencic G, Malone DA. Side effects of antidepressants: an overview. *Cleve Clin J Med.* 2006;73(4):351-353, 356-361. doi:10.3949/ccjm.73.4.351
53. Hahn M, Roll SC. Psychopharmaka: Die wichtigsten Interaktionen. Pharmazeutische Zeitung online. Published May 19, 2022. Accessed April 29, 2023. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/die-wichtigsten-interaktionen-133082/>
54. Khan SR, Berendt RT, Ellison CD, et al. Chapter One - Bupropion Hydrochloride. In: Brittain HG, ed. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology.* Vol 41. Academic Press; 2016:1-30. doi:10.1016/bs.podrm.2015.12.001
55. Niederhofer H. Therapieresistente endogene Depression: Symptombesserung nach Kombinationstherapie mit Antidepressiva und Tianeptin (Stablon). *Psychiatr Prax.* 2003;30(4):221-222. doi:10.1055/s-2003-39488
56. Yıldırım AB, Kılınç AY. [Polypharmacy and drug interactions in elderly patients]. *Turk Kardiyol Dernegi Arsivi Turk Kardiyol Derneginin Yayin Organidir.* 2017;45(Suppl 5):17-21. doi:10.5543/tkda.2017.92770
57. Díez R, Cadenas R, Susperregui J, et al. Drug-Related Problems and Polypharmacy in Nursing Home Residents: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(7):4313. doi:10.3390/ijerph19074313
58. Hahn M, Reiff J, Hiemke C, Braus DF. Arzneimittelinteraktionen in der Psychiatrie. *Psychiatr Prax.* 2013;40(3):154-158. doi:10.1055/s-0032-1332831
59. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47(1):40-50. doi:10.1111/j.1532-5415.1999.tb01899.x
60. Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(12):1185-1196. doi:10.1080/14740338.2018.1546841
61. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(1):57-65. doi:10.1517/14740338.2013.827660
62. Díaz-Caneja CM, Espliego A, Parellada M, Arango C, Moreno C. Polypharmacy with antidepressants in children and adolescents. *Int J*

*Neuropsychopharmacol.* 2014;17(7):1063-1082.  
doi:10.1017/S1461145712001265

63. McIntyre RS, Jerrell JM. Polypharmacy in children and adolescents treated for major depressive disorder: a claims database study. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(2):240-246. doi:10.4088/jcp.08m04212
64. Vloet TD, Egberts K, Taurines R, et al. [Polypharmacy of psychotropic drugs in child and adolescent psychiatry in Germany - rather the rule than the exception]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2019;47(3):193-202. doi:10.1024/1422-4917/a000632
65. Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, Casas-Herrero Á, Inzitari M, Martínez-Velilla N. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(7):1432-1444. doi:10.1111/bcp.13590
66. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population. *Drugs Aging.* 2009;26(12):1039-1048. doi:10.2165/11319530-000000000-00000
67. Herr M, Robine JM, Pinot J, Arvieu JJ, Ankri J. Polypharmacy and frailty: prevalence, relationship, and impact on mortality in a French sample of 2350 old people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24(6):637-646. doi:10.1002/pds.3772
68. Ellis LA, Falkland E, Hibbert P, et al. Issues and complexities in safety culture assessment in healthcare. *Front Public Health.* 2023;11:1217542. doi:10.3389/fpubh.2023.1217542
69. Morello RT, Lowthian JA, Barker AL, McGinnes R, Dunt D, Brand C. Strategies for improving patient safety culture in hospitals: a systematic review. *BMJ Qual Saf.* 2013;22(1):11-18. doi:10.1136/bmjqs-2011-000582
70. Hahn M, Roll SC. Validation of interaction databases in psychopharmacotherapy. *Nervenarzt.* 2018;89(3):319-326. doi:10.1007/s00115-017-0385-0
71. Zaal RJ, den Haak EW, Andrinopoulou ER, van Gelder T, Vulto AG, van den Bemt PMLA. Physicians' acceptance of pharmacists' interventions in daily hospital practice. *Int J Clin Pharm.* 2020;42(1):141-149. doi:10.1007/s11096-020-00970-0
72. Bouzeid M, Clarenne J, Mongaret C, et al. Using national data to describe characteristics and determine acceptance factors of pharmacists' interventions: a six-year longitudinal study. *Int J Clin Pharm.* 2023;45(2):430-441. doi:10.1007/s11096-022-01526-0
73. Li E, Clarke J, Ashrafian H, Darzi A, Neves AL. The Impact of Electronic Health Record Interoperability on Safety and Quality of Care in High-Income

Countries: Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2022;24(9):e38144. doi:10.2196/38144

74. Cournan M, Fusco-Gessick B, Wright L. Improving Patient Safety Through Video Monitoring. *Rehabil Nurs Off J Assoc Rehabil Nurses*. 2018;43(2):111-115. doi:10.1097/RNJ.0000000000000089

75. Müller T. Informationstechnologie und E-Health zur Verbesserung der Patientensicherheit. *Internist*. 2020;61(5):460-469. doi:10.1007/s00108-020-00780-6

76. Ammenwerth E, Aly AF, Bürkle T, et al. Memorandum on the Use of Information Technology to Improve Medication Safety. *Methods Inf Med*. 2014;53. doi:10.3414/ME14-01-0040

77. Magrabi F, Ong M sing, Runciman W, Coiera E. Patient safety problems associated with healthcare information technology: an analysis of adverse events reported to the US Food and Drug Administration. *AMIA Annu Symp Proc AMIA Symp*. 2011;2011:853-857.

78. Broich K, Löbker W, Lauer W. Beitrag des BfArM zur Potenzialentfaltung der Digitalisierung im Gesundheitswesen – digital readiness@BfArM. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2021;64(10):1292-1297. doi:10.1007/s00103-021-03417-7

79. Stachwitz P, Debatin JF. Digitalisierung im Gesundheitswesen: heute und in Zukunft. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2023;66(2):105-113. doi:10.1007/s00103-022-03642-8

80. Bohnet-Joschko S, Korte L. Digitalisierung verändert den Krankenhausalltag. *Pflege Z*. 2023;76(4):56-58. doi:10.1007/s41906-023-2034-5

81. Nohl-Deryk P, Brinkmann JK, Gerlach FM, Schreyögg J, Achelrod D. Hürden bei der Digitalisierung der Medizin in Deutschland – eine Expertenbefragung. *Gesundheitswesen*. 2018;80(11):939-945. doi:10.1055/s-0043-121010

82. Waschkau A, Götz K, Steinhäuser J. Fit for the Future - Entwicklung eines Seminars zu Aspekten der Digitalisierung im Gesundheitswesen als Beitrag der Lehre im Fach Medizinische Soziologie. *Z Für Evidenz Fortbild Qual Im Gesundheitswesen*. 2020;155:48-53. doi:10.1016/j.zefq.2020.06.006

83. Brönneke JB, Debatin JF. Digitalisierung im Gesundheitswesen und ihre Effekte auf die Qualität der Gesundheitsversorgung. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2022;65(3):342-347. doi:10.1007/s00103-022-03493-3

84. BMG. Published August 2, 2023. Accessed August 5, 2023. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/e-rezept.html>

85. Wolter A. Informierte Patienten – Dr. Google – Freund oder Feind? - Arzt im Beruf - via medici. Thieme Via medici. Published March 2017. Accessed September 20, 2022. <https://m.thieme.de/viamedici/arzt-im-beruf-aerztliches-handeln-1561.htm/a/dr-google-33167.htm>
86. Silva C, Fresco P, Monteiro J, Rama ACR. Online drug databases: a new method to assess and compare inclusion of clinically relevant information. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(4):560-569. doi:10.1007/s11096-012-9746-8
87. Monteith S, Glenn T, Gitlin M, Bauer M. Potential Drug interactions with Drugs used for Bipolar Disorder: A Comparison of 6 Drug Interaction Database Programs. *Pharmacopsychiatry*. 2020;53(5):220-227. doi:10.1055/a-1156-4193
88. Glassman PA, Simon B, Belperio P, Lanto A. Improving recognition of drug interactions: benefits and barriers to using automated drug alerts. *Med Care*. 2002;40(12):1161-1171. doi:10.1097/00005650-200212000-00004
89. Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug–drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract*. 2016;5(4):257-263. doi:10.4103/2279-042X.192461
90. Hazlet TK, Lee TA, Hansten PD, Horn JR. Performance of community pharmacy drug interaction software. *J Am Pharm Assoc Wash DC* 1996. 2001;41(2):200-204. doi:10.1016/s1086-5802(16)31230-x
91. Saverno KR, Hines LE, Warholak TL, et al. Ability of pharmacy clinical decision-support software to alert users about clinically important drug-drug interactions. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. 2011;18(1):32-37. doi:10.1136/jamia.2010.007609
92. Abarca J, Colon LR, Wang VS, Malone DC, Murphy JE, Armstrong EP. Evaluation of the Performance of Drug-Drug Interaction Screening Software in Community and Hospital Pharmacies. *J Manag Care Pharm JMCP*. 2006;12(5):10.18553/jmcp.2006.12.5.383. doi:10.18553/jmcp.2006.12.5.383
93. Ayvaz S, Horn J, Hassanzadeh O, et al. Toward a complete dataset of drug-drug interaction information from publicly available sources. *J Biomed Inform*. 2015;55:206-217. doi:10.1016/j.jbi.2015.04.006
94. Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(2):131-142. doi:10.1007/s00228-014-1786-7
95. Hecker M, Frahm N, Bachmann P, et al. Screening for severe drug-drug interactions in patients with multiple sclerosis: A comparison of three drug interaction databases. *Front Pharmacol*. 2022;13:946351. doi:10.3389/fphar.2022.946351
96. Amkreutz J, Koch A, Buendgens L, Trautwein C, Eisert A. Clinical

decision support systems differ in their ability to identify clinically relevant drug interactions of immunosuppressants in kidney transplant patients. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(3):276-285. doi:10.1111/jcpt.12508

97. Hahn M. Vermeidung von Interaktionen in der Psychopharmakotherapie. Published online 2011.

98. Bundesministerium für Gesundheit. Evidenzbasierte Medizin. Published January 4, 2016. Accessed October 8, 2023. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/e/evidenzbasierte-medizin>

99. Mayer D. Evidence-based medicine. *Epilepsia.* 2006;47 Suppl 1:3-5. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00651.x

100. Grizzle AJ, Hines LE, Malone DC, Kravchenko O, Hochheiser H, Boyce RD. Testing the face validity and inter-rater agreement of a simple approach to drug-drug interaction evidence assessment. *J Biomed Inform.* 2020;101:103355. doi:10.1016/j.jbi.2019.103355

101. Freddi G, Romàn-Pumar JL. Evidence-based medicine: what it can and cannot do. *Ann Ist Super Sanita.* 2011;47(1):22-25. doi:10.4415/ANN\_11\_01\_06

102. Fisher CG, Wood KB. Introduction to and techniques of evidence-based medicine. *Spine.* 2007;32(19 Suppl):S66-72. doi:10.1097/BRS.0b013e318145308d

103. Schjøtt J, Schjøtt P, Assmus J. Analysis of consensus among drug interaction databases with regard to combinations of psychotropics. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2020;126(2):126-132. doi:10.1111/bcpt.13312

104. Souza-Pereira L, Ouhbi S, Pombo N. A process model for quality in use evaluation of clinical decision support systems. *J Biomed Inform.* 2021;123:103917. doi:10.1016/j.jbi.2021.103917

105. Ford E, Edelman N, Somers L, et al. Barriers and facilitators to the adoption of electronic clinical decision support systems: a qualitative interview study with UK general practitioners. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2021;21(1):193. doi:10.1186/s12911-021-01557-z

106. Indermitte J, Beutler M, Bruppacher R, Meier CR, Hersberger KE. Management of drug-interaction alerts in community pharmacies. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32(2):133-142. doi:10.1111/j.1365-2710.2007.00802.x

107. Ancker JS, Edwards A, Nosal S, Hauser D, Mauer E, Kaushal R. Effects of workload, work complexity, and repeated alerts on alert fatigue in a clinical decision support system. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2017;17:36. doi:10.1186/s12911-017-0430-8

108. Wright A, McEvoy DS, Aaron S, et al. Structured override reasons for

drug-drug interaction alerts in electronic health records. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. 2019;26(10):934-942. doi:10.1093/jamia/ocz033

109. Liberati EG, Ruggiero F, Galuppo L, et al. What hinders the uptake of computerized decision support systems in hospitals? A qualitative study and framework for implementation. *Implement Sci*. 2017;12(1):113. doi:10.1186/s13012-017-0644-2

110. Parikh R, Mathai A, Parikh S, Chandra Sekhar G, Thomas R. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian J Ophthalmol*. 2008;56(1):45-50.

111. Fleischhacker WW, Widschwendter C. Medikamentösinduzierte extrapyramidalmotorische Störungen: vermeiden, erkennen, behandeln. *Psychiatr Prax*. 2005;32(S 1):25-30. doi:10.1055/s-2004-834589

112. Gillman PK. Serotonin syndrome: history and risk. *Fundam Clin Pharmacol*. 1998;12(5):482-491. doi:10.1111/j.1472-8206.1998.tb00976.x

113. Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, Nagesh KS, nbsp, Nagesh KS. Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants and Abnormal Bleeding: A Review for Clinicians and a Reconsideration of Mechanisms. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(12):19280. doi:10.4088/JCP.09r05786blu

114. Spina E, Barbieri MA, Cicala G, Bruno A, de Leon J. Clinically relevant drug interactions between newer antidepressants and oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(1):31-44. doi:10.1080/17425255.2020.1700952

115. Kotlyar M, Brauer LH, Tracy TS, et al. Inhibition of CYP2D6 activity by bupropion. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(3):226-229. doi:10.1097/01.jcp.0000162805.46453.e3

116. Petri, Holger. Analyse von CYP450-Wechselwirkungen: kleiner Aufwand, große Wirkung. Home. Published June 20, 2013. Accessed May 24, 2023. <https://www.ppt-online.de/heftarchiv/2013/06/analyse-von-cyp450-wechselwirkungen-kleiner-aufwand-grosse-wirkung-das-interaktionspotenzial-der-selektiven-serotonin-wiederaufnahmehemmer-ssri.html>

117. Su YP, Chang CJ, Hwang TJ. Lithium intoxication after valsartan treatment. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;61(2):204-204. doi:10.1111/j.1440-1819.2007.01641.x

118. BfArM - ABDA-Datenbank. Accessed September 26, 2022. [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/ABDA/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/ABDA/_node.html)

119. Wissensmanagement | ABDA. Accessed September 26, 2022. <https://www.abda.de/apotheke-in-deutschland/was-apotheken-leisten/persoendlich-beraten/wissensmanagement/>

120. Bundesministerium für Bildung und Forschung. Arzneimittel passgenau verschreiben – Software soll Therapie sicherer machen - DLR Gesundheitsforschung. Deutsche Zentrum für Luft und Raumfahrt e.V. - DLR Gesundheitsforschung. Published February 2017. Accessed September 19, 2022. <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/arzneimittel-passgenau-verschreiben-software-soll-therapie-sicherer-machen-2119.php>
121. drugs.com. About Drugs.com. Drugs.com. Published July 2021. Accessed September 21, 2022. <https://www.drugs.com/support/about.html>
122. eRezept | ADG Warenwirtschafts- und Kassensysteme für die Apotheke. Accessed September 22, 2022. <https://www.adg.de/apothekenmarkt/erezept>
123. Schulz R. Das Geheimnis der Apotheken Umschau. SZ Magazin. Published July 2, 2012. Accessed September 24, 2022. <https://sz-magazin.sueddeutsche.de/gesundheit/die-packungsbeilage-79050>
124. Mishra P, Singh U, Pandey CM, Mishra P, Pandey G. Application of Student's t-test, Analysis of Variance, and Covariance. *Ann Card Anaesth.* 2019;22(4):407-411. doi:10.4103/aca.ACA\_94\_19
125. Rao N. The Clinical Pharmacokinetics of Escitalopram. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(4):281-290. doi:10.2165/00003088-200746040-00002
126. Alušik Š, Paluch Z. [Citalopram and QT prolongation]. *Vnitr Lek.* 2018;63(12):952-956.
127. Kim Y, Kim A, Chung JY. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of delayed effect of escitalopram-induced QT prolongation. *J Affect Disord.* 2021;285:120-126. doi:10.1016/j.jad.2021.02.048
128. Ries R, Sayadipour A. Management of Psychosis and Agitation in Medical-Surgical Patients Who Have or Are at Risk for Prolonged QT Interval. *J Psychiatr Pract.* 2014;20(5):338. doi:10.1097/01.pra.0000454778.29433.7c
129. Kim A, Lim KS, Lee H, et al. A thorough QT study to evaluate the QTc prolongation potential of two neuropsychiatric drugs, quetiapine and escitalopram, in healthy volunteers. *Int Clin Psychopharmacol.* 2016;31(4):210. doi:10.1097/YIC.000000000000124
130. Sala M, Vicentini A, Brambilla P, et al. QT interval prolongation related to psychoactive drug treatment: a comparison of monotherapy versus polytherapy. *Ann Gen Psychiatry.* 2005;4(1):1. doi:10.1186/1744-859X-4-1
131. Straus SMJM, Kors JA, De Bruin ML, et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(2):362-367. doi:10.1016/j.jacc.2005.08.067
132. Citalopram - Fachinformation. Citalopram- neuraxpharm® 10 mg / - 20 mg / - 40 mg, Fachinformation. Published 2014. Accessed June 26, 2023.

[https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media\\_all/59450.pdf](https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/59450.pdf)

133. Escitalopram - Fachinformation. Escitalopram- neuraxpharm® Filmtabletten. Published 2014. Accessed June 26, 2023. [https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media\\_all/57375.pdf](https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/57375.pdf)

134. Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev.* 2001;7(3):249-264. doi:10.1111/j.1527-3458.2001.tb00198.x

135. Tanen D. Serotoninsyndrom - Verletzungen, Vergiftungen. MSD Manual Profi-Ausgabe. Published February 2021. Accessed June 25, 2023. <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/verletzungen,-vergiftungen/hitzekrankheit/serotoninsyndrom>

136. Ansermot N, Hodel PF, Eap CB. Serotonin Toxicity After Addition of Mirtazapine to Escitalopram. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(4):540. doi:10.1097/JCP.000000000000170

137. Gillman PK. Mirtazapine: Unable to Induce Serotonin Toxicity? *Clin Neuropharmacol.* 2003;26(6):288.

138. Demers JC, Malone M. Serotonin syndrome induced by fluvoxamine and mirtazapine. *Ann Pharmacother.* 2001;35(10):1217-1220. doi:10.1345/aph.10418

139. Ubogu EE, Katirji B. Mirtazapine-Induced Serotonin Syndrome. *Clin Neuropharmacol.* 2003;26(2):54.

140. Freijo Guerrero J, Tardón Ruiz de Gauna L, Gómez JJ, Aguilera Celorrio L. [Serotonin syndrome after administration of mirtazapine in a critical care unit]. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2009;56(8):515-516. doi:10.1016/s0034-9356(09)70444-x

141. Baird-Gunning J, Lea-Henry T, Hoegberg LCG, Gosselin S, Roberts DM. Lithium Poisoning. *J Intensive Care Med.* 2017;32(4):249-263. doi:10.1177/0885066616651582

142. Won E, Kim YK. An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2679. doi:10.3390/ijms18122679

143. Gleiter CH, Jäggle C, Gresser U, Mörike K. Candesartan. *Cardiovasc Drug Rev.* 2004;22(4):263-284. doi:10.1111/j.1527-3466.2004.tb00146.x

144. Schneir A, Masom CP. Lithium Toxicity from the Addition of an ACE Inhibitor with an Unexpected Type I Brugada Pattern ECG: Case Files of the Medical Toxicology Fellowship at the University of California, San Diego. *J Med Toxicol.* 2020;16(3):321-328. doi:10.1007/s13181-020-00773-9

145. Zwanzger P, Marcuse A, Boerner RJ, Rupprecht R. Lithium Intoxication After Administration of AT<sup>1</sup> Blockers. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(3):10454.
146. Aburamadan HAR, Sridhar SB, Tadross TM. Assessment of potential drug interactions among psychiatric inpatients receiving antipsychotic therapy of a secondary care hospital, United Arab Emirates. *J Adv Pharm Technol Res*. 2021;12(1):45-51. doi:10.4103/japtr.JAPTR\_110\_20
147. Bachmann P, Frahm N, Debus JL, et al. Prevalence and Severity of Potential Drug–Drug Interactions in Patients with Multiple Sclerosis with and without Polypharmacy. *Pharmaceutics*. 2022;14(3). doi:10.3390/pharmaceutics14030592
148. Stassen HH, Bachmann S, Bridler R, et al. Detailing the effects of polypharmacy in psychiatry: longitudinal study of 320 patients hospitalized for depression or schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022;272(4):603-619. doi:10.1007/s00406-021-01358-5
149. Lötscher K, Anghelescu IG, Braun S, Bridler R, Stassen HH. P.2.c.019 Polypharmacy in psychiatry: clinical practice versus empirical evidence. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010;Supplement 3(20):S378-S379. doi:10.1016/S0924-977X(10)70534-4
150. Hoel RW, Giddings Connolly RM, Takahashi PY. Polypharmacy Management in Older Patients. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(1):242-256. doi:10.1016/j.mayocp.2020.06.012
151. Rodríguez-Monguió R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the Economic Impact of Adverse Drug Effects. *PharmacoEconomics*. 2003;21(9):623-650. doi:10.2165/00019053-200321090-00002
152. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA*. 1997;277(4):307-311.
153. Castaldelli-Maia JM, Hofmann C, Chagas ACP, et al. Major Cardiac-Psychiatric Drug-Drug Interactions: a Systematic Review of the Consistency of Drug Databases. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(3):441-454. doi:10.1007/s10557-020-06979-x
154. Romagnoli KM, Nelson SD, Hines L, Empey P, Boyce RD, Hochheiser H. Information needs for making clinical recommendations about potential drug-drug interactions: a synthesis of literature review and interviews. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2017;17(1):21. doi:10.1186/s12911-017-0419-3
155. vfa. Medizin 2022: Mehr als 45 neue Medikamente erwartet. Published December 29, 2021. Accessed June 23, 2023. <https://www.vfa.de/de/presse/pressemitteilungen/pm-025-2021-ueberschrift.html>

156. Horn J, Ueng S. The Effect of Patient-Specific Drug-Drug Interaction Alerting on the Frequency of Alerts: A Pilot Study. *Ann Pharmacother*. 2019;53(11):1087-1092. doi:10.1177/1060028019863419
157. Edrees H, Amato MG, Wong A, Seger DL, Bates DW. High-priority drug-drug interaction clinical decision support overrides in a newly implemented commercial computerized provider order-entry system: Override appropriateness and adverse drug events. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. 2020;27(6):893-900. doi:10.1093/jamia/ocaa034
158. Leuner K., Müller W. AMDA. Antipsychotika bei Älteren: Berechtigte Indikationen. Pharmazeutische Zeitung online. Published July 26, 2013. Accessed June 24, 2023. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-292013/berechtigte-indikationen/>
159. Ordak M, Nasierowski T, Muszynska E, Bujalska-zadrozny M. Increasing the effectiveness of pharmacotherapy in psychiatry by using a pharmacological interaction database. *J Clin Med*. 2021;10(10). doi:10.3390/jcm10102185
160. Wolff J, Reißner P, Hefner G, et al. Pharmacotherapy, drug-drug interactions and potentially inappropriate medication in depressive disorders. *PloS One*. 2021;16(7):e0255192. doi:10.1371/journal.pone.0255192
161. Villa Zapata L, Subbian V, Boyce RD, et al. Overriding Drug-Drug Interaction Alerts in Clinical Decision Support Systems: A Scoping Review. In: *MEDINFO 2021: One World, One Health – Global Partnership for Digital Innovation*. IOS Press; 2022:380-384. doi:10.3233/SHTI220101
162. Wong A, Amato MG, Seger DL, et al. Prospective evaluation of medication-related clinical decision support over-rides in the intensive care unit. *BMJ Qual Saf*. 2018;27(9):718-724. doi:10.1136/bmjqs-2017-007531
163. Borracci RA, Álvarez Gallesio JM, Ciambrone G, Matayoshi C, Rossi F, Cabrera S. What patients consider to be a “good” doctor, and what doctors consider to be a “good” patient. *Rev Med Chil*. 2020;148(7):930-938. doi:10.4067/S0034-98872020000700930
164. Hahn M, Ritter C, Roll SC. Validation of pharmacist–physician collaboration in psychiatry: ‘the Eichberger-model.’ *Int J Clin Pharm*. 2018;40(5):1001-1004. doi:10.1007/s11096-018-0664-2
165. Gallagher J, McCarthy S, Byrne S. Economic evaluations of clinical pharmacist interventions on hospital inpatients: a systematic review of recent literature. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(6):1101-1114. doi:10.1007/s11096-014-0008-9

## **Schriftliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Einfluss von Interaktionsdatenbanken auf die Arzneimitteltherapiesicherheit im Krankenhaus

in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Martina Hahn mit Unterstützung durch Prof. Dr. Marjan van den Akker ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht\*. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

---

(Ort, Datum)

---

(Unterschrift)

\*) im Falle des Nichtzutreffens entfernen