

## **Routinemäßige IT-basierte Checks auf Arzneimittelinteraktionen sind als Screening-Methode ungeeignet**

Nur ein kleiner Teil der Nebenwirkungen (NW) geht auf Arzneimittelinteraktionen zurück. Viel häufiger sind Fehldosierungen, Missachtung von Kontraindikationen, mangelnde Therapieüberwachung oder bekannte Nebenwirkungen, die immer mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit auftreten können.

Das Vermeiden von Arzneimittelinteraktionen ist jedoch ein sehr anstrengenswertes Ziel, die Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) zu verbessern, denn viele Interaktionen sind bekannt und daher potenziell vermeidbar. Daher wird ein Screening auf Interaktionen seit Jahren propagiert, nicht zuletzt auch von den Herstellern derartiger Programme. Dieser Screening-Ansatz erfordert aber u.a. valide Interaktionsdatenbanken, einen gut in den Arbeitsalltag integrierbaren Prüfalgorithmus und auch ein Angebot von alternativen Therapien, falls von einer Medikamentenkombination abgeraten wird. Da einige dieser Voraussetzungen bei den angebotenen IT-Systemen nur unzureichend erfüllt sind, hat sich das Screening auf Interaktionen außerhalb von Studien kaum durchgesetzt.

Ein zentrales Problem bei den gängigen Interaktionsprogrammen ist die große Diskrepanz zwischen den von ihnen gemeldeten potenziellen und den tatsächlich klinisch relevanten Interaktionen. Das Verhältnis liegt in den meisten Studien deutlich unter 10% (1). Die Anwender entwickeln durch die große Zahl von irrelevanten Meldungen eine Alarmmüdigkeit („alert fatigue“) mit der Folge, dass alle Meldungen ignoriert werden oder das Programm abgeschaltet wird. Ein weiteres Problem ist die nicht überprüfbare Aktualität und Vollständigkeit der jeweils hinterlegten Datenbanken. Greift eine Interaktions-Software beispielsweise auf eine US-Datenbank zurück, dann fehlt ein Teil des heimischen Arzneimittelmarkts. Werden nur die Fachinformationen für die Interaktions-Datenbank verwendet, dann sind die Informationen rasch veraltet. So ist erklärlich, warum in einer Untersuchung aus dem Jahre 2010 knapp ein Drittel von 59 vorgegebenen kritischen Arzneimittelkombinationen mit FDA-Blackbox-Warnung („Kombination kontraindiziert“) von keinem der drei getesteten Programme als potenziell lebensgefährdend gemeldet und gerade einmal drei dieser kontraindizierten Kombinationen von allen drei Systemen angezeigt wurden (2).

Slowenische Pharmakologen haben nun versucht, die Sensitivität, Spezifität und Prädiktiv-Werte von drei etablierten und häufig verwendeten Interaktionsprogrammen herauszufinden (3): Complete Drug Interaction<sup>®</sup> der Firma Micromedex<sup>®</sup>, Lexicomp<sup>®</sup> Online<sup>™</sup> und der kostenlose Drug Interaction Checker<sup>®</sup> von Drugs.com<sup>®</sup>.

Hierzu werden einerseits alle Interaktionsmeldungen der Programme benötigt sowie möglichst alle klinisch manifesten, durch Interaktionen ausgelösten Nebenwirkungen. Aus diesen Zahlen lässt sich

eine 4-Felder-Tafel erstellen, die die gewünschten Werte liefert.

Grundlage der Analyse waren die klinischen Daten einer prospektiven Kohorte (n = 1006) mit konsekutiv neu aufgenommenen internistischen Patienten an der Universitätsklinik Ljubljana. Das mittlere Alter der Kohorte betrug 69,7 Jahre, 57,5% waren Männer, 79% (n = 795) hatten bei stationärer Aufnahme  $\geq 2$  Dauerverordnungen, und die mittlere Zahl der Arzneimittel betrug 5,4.

Die klinischen Informationen der Patienten (Aufnahmegrund, Komorbiditäten, Laborwerte, Medikationslisten etc.) wurden durch ein interdisziplinäres Studienteam, bestehend aus einem klinischen Pharmakologen, einem Pharmazeuten und einem Kliniker an Hand der Krankenakte bewertet und auf NW gescreent. Dann erfolgte eine Analyse, ob die vermutete NW im Zusammenhang mit Arzneimittelinteraktionen stehen könnte. Diese Kausalitätsbeurteilung erfolgte mit Hilfe der sog. „Drug Interaction Probability Scale“ (DIPS). Hierbei müssen 10 Fragen zur möglichen Kausalität beantwortet werden (4). Eine NW durch Arzneimittelinteraktion gilt nach dem DIPS als „höchstwahrscheinlich“ bei  $> 8$  Punkten, als „wahrscheinlich“ bei 5-8 Punkten, als „möglich“ bei 2-4 Punkten und als „zweifelhaft“ bei 2 Punkten. Die DIPS-Bewertung erfolgte durch das Studienteam im Konsens. Bei diskrepanten Einschätzungen oder unzureichenden Informationen wurde Rücksprache mit den behandelnden Ärzten gehalten. NW mit mindestens zwei DIPS-Punkten wurden für die Studie als Fälle (Interaktions-bedingte NW) bewertet. Parallel ließ man die Arzneimittellisten aller Patienten mit  $\geq 2$  Dauermedikamenten (n = 795) von allen drei Programmen prüfen. Dabei wurde der Filter so eingestellt, dass nur nach schwerwiegenden Interaktionen gesucht wurde (kontraindiziert bzw. Kombination vermeiden).

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden durch das Team 50 NW bei 37 Patienten (3,7% der Gesamtkohorte) identifiziert, bei denen eine Arzneimittelinteraktion eine Rolle gespielt haben könnte. Dabei handelte es sich überwiegend um Blutungen (n = 8, z.B. unter Warfarin plus Sertralin), Elektrolytentgleisungen (n = 5, z.B. Hyperkaliämie unter Spironolacton plus ACE-Hemmer), Hypotensionen und Digitalisintoxikationen. Bei 27 von 50 Patienten wurde der Zusammenhang nach DIPS als „möglich“ (2-4 Punkte) und bei 23 von 50 als „wahrscheinlich“ (5-8 Punkte) bewertet. Bei 16 von 37 Patienten war die NW der Grund für die stationäre Aufnahme (1,6% aller Aufnahmen).

Die Interaktionsanalyse der Arzneimittellisten fiel zwischen den drei Systemen sehr unterschiedlich aus: Lexicomp<sup>®</sup> Online identifizierte 638 potenzielle Interaktionen, Drug Interaction Checker<sup>®</sup> 295 und Complete Drug Interaction<sup>®</sup> 562 potenzielle Interaktionen mit den beiden höchsten Warnstufen. Von den 50 durch die Experten identifizierten NW, die möglicherweise oder wahrscheinlich durch Interaktionen hervorgerufen wurden (richtig positiv) erkannte Lexicomp Online<sup>®</sup> 25, Drug Interaction Checker<sup>®</sup> 20 und Complete Drug Interaction<sup>®</sup> 38. Bei dem gewählten Filter wurden somit 24-60% der klinisch relevanten Interaktionen nicht erkannt. Es errechnete sich aus der Vierfeldertafel für die drei Interaktionsprogramme eine Sensitivität zwischen 40-76% und eine Spezifität zwischen 97-99%. Der positiv prädiktive Wert (PPW) wird mit 4-7% und der negativ prädiktive Wert (NPW) mit 99% angegeben. Die prädiktiven Werte hängen neben der Sensitivität und Spezifität auch in erheblichem Maße von der zugrundeliegenden Prävalenz – je niedriger, desto ungenauer – und der Vortestwahrscheinlichkeit ab. Da diese von den Autoren in ihren Berechnungen nicht berücksichtigt

wurden (5), können diese Prädiktiv-Werte nur als Annäherung angesehen werden. Ein derart niedriger PPW bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person mit einem positiven Testergebnis auch tatsächlich eine Interaktions-bedingte NW erlebt, sehr niedrig ist. Der hohe NPW bedeutet, dass eine Person mit negativem Testergebnis auch sehr wahrscheinlich keine Interaktions-bedingte NW erleiden wird.

Die Autoren berechneten außerdem, dass eine konsequente prospektive Anwendung eines der getesteten Systeme bei der untersuchten Kohorte auf Grund der geringen Sensitivität nur 8-13 Notfallaufnahmen verhindert hätte. Das entspricht einem Drittel aller Interaktions-bedingten NW (n = 37) und gerade einmal 0,01% aller stationären Aufnahmen (n = 1006).

**Fazit:** Arzneimittelinteraktionen sind eine eher seltene Ursache für eine Krankenhausbehandlung. Trotzdem wird ihre Bedeutung für die Arzneimitteltherapiesicherheit immer wieder betont und Interaktionschecks mittels spezieller Softwareprogramme werden empfohlen. Diese prospektive Kohortenstudie ergab, dass sich drei der häufig verwendeten Interaktionsprogramme erheblich in der Qualität und Quantität der abgegebenen Meldungen unterscheiden und eine geringe Sensitivität (40-76%) sowie einen sehr niedrigen positiv prädiktiven Wert (4-7%) haben. Die Befunde stellen diese Programme in ihrer gegenwärtigen Form als allgemeines Screening-Instrument in Frage.

## Literatur

1. Cruciol-Souza, J., und Thomson, J.C.: Clinics (Sao Paulo) 2006, **61**, 515. [Link zur Quelle](#)
2. Wang, L.M., et al.: Ann. Pharmacother. 2010, **44**,28. [Link zur Quelle](#)
3. Muhič, N., et al.:Eur. J. Clin. Pharmacol. 2017, **73**, 875. [Link zur Quelle](#)
4. Horn, J.R., et al.: Ann. Pharmacother. 2007, **41**,674. [Link zur Quelle](#)
5. Schwarzer, G. et al.: [Link zur Quelle](#)