

Aus dem Institut für klinische Chemie der Universität zu Köln
Direktor: Privatdozent Dr. med. T. Streichert

„Medikamentöse Wechselwirkungen auf neonatologischen Intensivstationen“
(„Drug-drug interactions in Neonatal Intensive Care Units: how to overcome a challenge“)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der
Universität zu Köln

vorgelegt von Kai Marius Rosen
aus Grevenbroich

promoviert am 17. April 2024

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. C. Müller

2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. A. M. Kribs

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Prof. Dr. med Carsten Müller

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/ eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Auf Grundlage des vorliegenden Datensatzes der häufig auf der NICU der Uniklinik Köln verwendeten Substanzen führte ich eigenständig die Literaturrecherche durch, durch welche die medikamentösen Wechselwirkungen und Inkompatibilitätsreaktionen identifiziert werden konnten. Ferner habe ich die erhobenen Daten eigenständig in Microsoft EXCEL eingetragen, zusammen mit den während meiner Literaturrecherche gefundenen Mechanismen, klinischen Folgen und Strategien zur Vermeidung und Bewältigung von medikamentösen Wechselwirkungen.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz bezüglich der häufig verwendeten Substanzen auf der NICU der Uniklinik Köln wurde ohne meine Mitarbeit in der Klinik für Pädiatrie von Herrn Priv.-Doz. Dr. Andre Oberthuer zur Verfügung gestellt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegende VIT wurde ohne meine Mitarbeit im Labor des Therapeutic Drug Monitoring des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie von Herrn Prof. Dr. med. Carsten Müller erdacht.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 14.05.2024



Kai Rosen

Danksagungen

Gewidmet ist diese Arbeit meinem verstorbenen Hausarzt Dr. med. Wolfgang Friedhoff, durch dessen Vorbild ich bereits in jungen Jahren den Wunsch fasste, Arzt zu werden. Du konntest diesen Weg nicht bis ans Ende mit mir gehen, aber ich weiß, du wärst stolz.

Ich danke meinen Eltern Frank und Gabi Rosen für alle Unterstützung. Ohne Euch wäre das alles niemals möglich gewesen.

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Carsten Müller für alle Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit und der vorangegangenen Publikation. Der Dr. med. ist schon lange mein Traum und Erstautor einer wissenschaftlichen Publikation zu sein und die Arbeit auf einem internationalen Kongress vorzustellen, war für mich mehr als ich mir vorstellen konnte.

Ich danke meinem besten Freund Jan Anskeit, ohne dessen Hilfe die Posterpräsentation in solcher Qualität nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke allen, die an der Erstellung der Publikation beteiligt waren.

Ich danke meinen Freunden aus dem Studium für die tolle Zeit und ihre Hilfe, wenn ich mich mal wieder etwas zu dumm angestellt habe.

Ich danke dem Maria-Hilf-Krankenhaus Bergheim, insbesondere dem Team der Notaufnahme, der Rettungswache Bergheim und ganz besonders Yvonne Kloiber. Du hast von der ersten Sekunde an mich geglaubt und alles was ich lernen konnte, hat mir einen einfachen Start in den Beruf ermöglicht.

Ich danke Dr. med. Albert Uerlings. Ich bin tatsächlich doch noch Chirurg geworden.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Zusammenfassung	7
Vorwort	8
2. Einleitung	9
2.1. <i>Neonatologische Intensivmedizin</i>	9
2.2. <i>Metabolismus und Elimination von Medikamenten</i>	9
2.2.1. Wechselwirkungen von Medikamenten	10
2.2.2. Pharmakokinetische Wechselwirkungen (PK-DDI)	11
2.2.3. Pharmakodynamische Wechselwirkungen (PD-DDI)	13
2.2.4. Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Wechselwirkungen (PK/PD-DDI)	14
2.2.5. Intravenöse Inkompatibilitätsreaktionen (IAI)	15
2.3. <i>Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)</i>	17
2.4. <i>Reifungsbedingte Veränderungen und deren Einfluss auf Metabolismus und Wechselwirkungen</i>	19
2.5. <i>Pharmakovigilanzsoftware</i>	19
2.6. <i>Fragestellung der Arbeit</i>	20
3. Material und Methoden	20
4. Ergebnisse	23
4.1 <i>Diagramme zu Häufigkeiten nach Schweregrad und Art der Wechselwirkungen</i>	28
4.2 <i>Visual Interaction Triangle (VIT)</i>	30
4.3 <i>Tabelle 2: Mögliche relevante Interaktionspartner jeder Substanz und zugrundeliegender Mechanismus, sowie Handlungsempfehlung bei Auftreten</i>	31
4.4 <i>Tabelle 3: Mögliche intravenöse Inkompatibilitäten</i>	53
5. Diskussion	56
5.1. <i>Limitationen</i>	61
5.2. <i>Ausblick</i>	62
<i>Referenzen</i>	64

Abkürzungsverzeichnis

ADH	Antidiuretisches Hormon
Cl ⁻	Chloridion
COX	Cyclooxygenase
CYP	Cytochrom P450
DDI	Drug-Drug-Interaction
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
IAI	Intravenous Admixture Incompatibility
K ⁺	Kaliumion
Na ⁺	Natriumion
NICU	Neonatal Intensive Care Unit
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus Botalli
PD-DDI	Pharmacodynamic Drug-Drug-Interaction
PK-DDI	Pharmacokinetic Drug-Drug-Interaction
PK/PD-DDI	Pharmacokinetic/pharmacodynamic drug-drug-interactions
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
tRNA	Transfer-RNA
VIT	Visual Interaction Triangle

1. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Interaktionspotential von häufig in der Neugeborenenintensivmedizin verwendeten Arzneistoffen.

Zunächst wurde eine Befragung von intensivmedizinisch tätigen Kollegen der NICU der Universitätsklinik Köln durchgeführt. Anschließend führten wir eine Literaturrecherche durch, um das Wechselwirkungspotential der gefundenen Substanzen untereinander zu bestimmen und die gefundenen Wechselwirkungen entsprechend dem zugrundeliegenden Mechanismus und des Schweregrades zu klassifizieren. Zusätzlich wurden entsprechend der vorliegenden Literatur Empfehlungen verfasst, wie den gefundenen Interaktionen zu begegnen ist, oder wie diese vermieden werden könnten. Die Informationen wurden in einer Microsoft Excel Datenbank hinterlegt, die als Basis für spezifische und detaillierte Informationsfelder zum Interaktionspotential jeder der gefundenen Substanzen dient. Zur übersichtlichen visuellen Darstellung des Interaktionspotentials wurde die sogenannte Visual Interaction Triangle (VIT) geschaffen, eine excelbasierte Datenbank inklusive Suchmodus für die klinisch tätigen Kollegen, um sich einen schnellen Überblick über die Gefahr möglicher Wechselwirkungen zu machen.

Während unserer Recherche konnten n=48 häufig auf der NICU der Uniklinik Köln verwendete Arzneistoffe identifiziert werden. Diese besitzen ein theoretisches Interaktionspotential von n=1128 Zweierkombinationen.

Es fanden sich in der Literaturrecherche n=160 (14%) Wechselwirkungen innerhalb dieser Kombinationen, hiervon waren 108 (9% der möglichen Kombinationen) medikamentöse Wechselwirkungen und 52 (5% der möglichen Kombinationen) intravenöse Inkompatibilitätsreaktionen. 54 (50%) der Wechselwirkungen waren pharmakodynamischer und 43 (40%) pharmakokinetischer Natur, in 11 Fällen (10%)

lag eine Kombination beider Interaktionsformen vor. Die Einteilung in Schweregrade ergab 5 Kontraindikationen, 55 schwerwiegende Interaktionen, 23 moderate und 24 leichtgradige.

Die in dieser Arbeit erlangten Erkenntnisse sind vor dem Hintergrund des in der Population der Früh- und Neugeborenen nur eingeschränkt verfügbaren Therapeutischen Drug Monitoring und der besonderen Vulnerabilität dieser Patientengruppe von Relevanz. Die VIT in Kombination mit den Informationsfeldern bietet einen schnellen Überblick über Auftreten, Effekt und Beherrschung einer eventuellen Wechselwirkung. Die tatsächliche klinische Ausprägung der Effekte ist jedoch teils unklar und bedarf weiteren Untersuchungen. Das VIT-Modell kann problemlos um andere Substanzen erweitert oder auf die intensivmedizinische Behandlung anderer Patientengruppen zugeschnitten werden und dient in kombinierter Anwendung mit TDM und klinisch pharmakologischen Visiten zur Reduktion unerwünschter Ereignisse in der Pharmakotherapie und trägt zu deren Verbesserung bei.

Vorwort

Wechselwirkungen von Medikamenten können bei der intensivmedizinischen Behandlung von Patienten auf neonatologischpädiatrischen Intensivstationen klinisch relevant sein, da in dieser Population häufig eine Vielzahl von Medikamenten gleichzeitig verabreicht wird.¹ Bei der Therapie von Neu- und Frühgeborenen ist eine altersabhängige Veränderung und eine damit verbundene schlecht vorhersagbarer Pharmakokinetik zu berücksichtigen. Alters- und krankheitsbedingte Veränderungen sind in diese Patientenpopulation mit teilweise ausgeprägten intra- und interindividuellen Schwankungen der pharmakokinetischen Größen der eingesetzten Arzneimittel verbunden.²

Neben einem grundlegenden Verständnis über Effekte einer Polypharmazie bedeutsam, kann bei Behandlungen in bestimmten Situationen ein begleitendes Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) zur Überwachung und Therapieoptimierung der Pharmakotherapie beitragen. Da in der neonatologischen Intensivmedizin viele Substanzen „offlabel“³ verabreicht werden, kommt dem Verständnis und der Vorhersage relevanter Interaktionen eine besondere Bedeutung zu.

2. Einleitung

2.1. Neonatologische Intensivmedizin

Die neonatologische Intensivmedizin beschäftigt sich mit der spezialisierten intensivmedizinischen Versorgung kritisch kranker Neu- und Frühgeborener (Neonatal Intensive Care Unit, NICU). Als Frühgeborene werden Neugeborene definiert, welche vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden.⁴ Speziell werden Komplikationen der Frühgeburtlichkeit behandelt, wie beispielsweise das *Bradykardie-Apnoe-Syndrom*, das Atemnotsyndrom der Frühgeborenen, eine *bronchopulmonale Dysplasie*, eine *nekrotisierende Enterokolitis*, Infektionskrankheiten, die zu Sepsis und Organversagen führen können. Der Schweregrad der behandlungsbedürftigen Erkrankungen neonatologischer Intensivpatienten ist assoziiert mit der Anzahl der eingesetzten Medikamente.⁵

2.2. Metabolismus und Elimination von Medikamenten

Der überwiegende Anteil des Metabolismus von Arzneimitteln findet in der Leber statt. Darüber hinaus findet der Stoffwechsel auch anteilig in Blut, Nieren, Lunge, Gastrointestinaltrakt, Haut und Plazenta statt. Dabei werden zwei Phasen unterschieden.² In Reaktionen der Phase I findet die Oxidation, Reduktion oder Hydrolyse von Arzneistoffen statt, bei denen allgemein weniger toxische und besser wasserlösliche Metabolite entstehen. Diese Reaktionen werden

hauptsächlich über arzneistoffmetabolisierende Enzyme des Cytochrom P450 Systems katalysiert.² Bei Phase-II-Reaktionen werden die biologischen Aktivitäten der Substanzen weiter verringert, ebenso werden die Metabolite konjugiert und damit wasserlöslich und renal eliminiert.²

2.2.1. Wechselwirkungen von Medikamenten

Die Verschreibung und Verabreichung mehrerer Arzneistoffe sind speziell in der intensivmedizinischen Betreuung kritisch kranker Patienten häufig. Intensivmedizinische Patienten erhalten vergleichsweise mehr Arzneimittel als Patienten auf peripherer Station.^{1 2} Die Gefahr von Wechselwirkungen ist abhängig von der Anzahl der verabreichten Medikamente. Wechselwirkungen werden unterschieden in pharmakokinetische Wechselwirkungen (**Pharmacokinetic-Drug-Drug-Interaction, PK-DDI**) und pharmakodynamische Wechselwirkungen (**Pharmacodynamic-Drug-Drug-Interaction, PD-DDI**). Unter pharmakokinetischen Wechselwirkungen versteht man die Beeinflussung des Organismus auf die Pharmakokinetik des Arzneistoffs (Freisetzung, Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Elimination). Pharmakodynamische Wechselwirkungen (PD-DDI) beschreiben die direkte Interaktion von Arzneistoffen auf den Organismus, also die Effekte (Wirkungen) von Pharmaka auf den Organismus. Eine Interaktion wirkt sich dabei auf die erwünschten Wirkungen, aber auch auf Nebenwirkungen aus. In Abhängigkeit vom Interaktionsmechanismus kann es sowohl zu einer Verstärkung (synergistische Wirkung), als auch zu einer Abschwächung (antagonistische Wirkung) des jeweiligen Effektes kommen.⁶

2.2.2. Pharmakokinetische Wechselwirkungen (PK-DDI)

PK-DDI basieren auf Wechselwirkungen von Arzneistoffen während ihrer Resorption, dem Transport durch den Körper, dem Metabolismus und der Elimination. Die Wechselwirkung zweier Arzneistoffe führt dabei zur Veränderung der erwarteten Konzentration im Plasma oder im Zielkompartiment.⁷ Einige Medikamente binden an einen wichtigen Bestandteil der Plasmaproteine: das Albumin. Durch einen kompetitiven Antagonismus von Arzneistoffen können bestimmte Arzneistoffe aus der Bindungsstelle verdrängt werden, und die Konzentration von wirksamen freien Arzneistoff im Plasma erhöhen. Der freie Anteil des Wirkstoffs ist der wirksame Anteil und die dadurch bedingte Erhöhung der Bioverfügbarkeit kann zu einer unerwarteten Wirkverstärkung beitragen. Ebenso ist eine Verkürzung der Halbwertszeit möglich, beispielsweise durch Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate.⁶ Ein weiterer wichtiger Mechanismus ist die Interaktion auf Ebene des Cytochrom P450-Systems. Enzyme dieses arzneistoffmetabolisierenden Systems können durch verschiedene Substanzen und Medikamente gehemmt oder induziert werden, wodurch sich deren Halbwertszeit verlängern oder verkürzen kann.^{2, 6}

Ebenso sind Wechselwirkungen über P-Glykoproteine beschrieben. Bei diesen handelt es sich um Effluxtransporter, welche beispielsweise im Gastrointestinaltrakt exprimiert werden und Fremdstoffe, bzw. Arzneimittel aus Zellen ausschleusen. Auf diesem Wege können Serumkonzentrationen beeinflusst werden. Das ist pharmakotherapeutisch bedeutsam, wenn die Aktivität oder Expression dieser Enzyme durch Substanzen induziert oder inhibiert wird.⁸

Ein relevantes Beispiel einer pharmakokinetischen Interaktion ist die gleichzeitige Gabe von Erythromycin und Fluconazol. Erythromycin ist ein

Antibiotikum aus der Gruppe der Makrolide, welches auf neonatologischen Intensivstationen zur Behandlung von Infektionen, vor allem mit grampositiven Kokken verabreicht wird. Ebenso wird der prokinetische Effekt auf den Gastrointestinaltrakt genutzt, um beispielsweise Magenentleerungsstörungen vorzubeugen.² Der Wirkmechanismus eines Makrolids besteht in der Bindung der Substanz an die 50-S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen, wodurch die Dissoziation einer peptidyl-tRNA vom Ribosom erfolgt. Die Inaktivierung induziert einen bakteriostatischen Effekt.⁹ Da Erythromycin ebenfalls an kardiale Kaliumkanäle bindet und diese blockiert, kann eine relevante Nebenwirkung die Verlängerung des QT-Intervalls im EKG mit dem Risiko von Torsades-de-pointes Tachykardien und damit einhergehend dem Risiko des Kreislaufstillstandes sein. Erythromycin wird hauptsächlich durch das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP3A4 metabolisiert. Somit verstärken sich die Nebenwirkungen von Erythromycin, wenn es mit Medikamenten kombiniert wird, welche CYP3A4 hemmen und somit eine Konzentrationserhöhung bewirken.

Bei Fluconazol handelt es sich um ein Azol-Fungizid, welches zur Behandlung von Infektionen beispielsweise durch Vertreter der Candida-Spezies verursacht werden. Der gewünschte fungistatische Effekt entsteht durch eine Hemmung mikrobieller Enzyme des Cytochrom-P450-Systems, wodurch die Synthese von Ergosterol gehemmt wird. Obwohl Fluconazol relativ spezifisch für mikrobielle Enzyme ist und die Elimination im menschlichen Körper hauptsächlich renal und ohne Beteiligung der Leber stattfindet, besitzt Fluconazol eine stark hemmende Wirkung auf die menschlichen CYP Isoenzyme CYP3A4, CYP2C9 und CYP2C19.¹⁰

¹¹ Die Verlangsamung des Erythromycin-Abbaus durch Fluconazol führt zu einer Erhöhung der Konzentration und somit Verstärkung der kardialen Nebenwirkungen, insbesondere da die Makrolide selbst ebenfalls eine Enzyminhibition bewirken.

2.2.3. Pharmakodynamische Wechselwirkungen (PD-DDI)

PD-DDI beschreiben Wechselwirkungen zwischen zwei Arzneistoffen, die zu einer gegenseitigen Veränderung der Wirkungen führen. Es gibt antagonistische und synergistische Mechanismen, sowie einen direkten Antagonismus beispielsweise in Form von Konkurrenz um Rezeptoren. Ein relevantes Beispiel im Bereich der neonatologischen Intensivmedizin ist beispielsweise die Kombination von Ibuprofen und Furosemid. Ibuprofen besitzt als nichtsteroidales Antiphlogistikum einen durch unselektive Hemmung der COX-I und COX-II (und eine daraus resultierende verminderte Synthese von Prostaglandinen) entzündungshemmenden, antipyretischen und analgetischen Effekt.¹² In der Therapie Frühgeborener wird die Hemmung der Prostaglandinsynthese jedoch vornehmlich zur Therapie des persistierenden Ductus arteriosus genutzt. Prostaglandin E₂ ist ein potenter Vasodilatator, welcher den vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus botalli verhindert. Eine Hemmung der Synthese von Prostaglandinen fördert somit den Verschluss des Ductus arteriosus.¹³ Da die Verringerung der vasodilatierenden Wirkung von Prostaglandinen ebenso andere Gefäße, wie beispielsweise die afferenten Arteriolen der Niere betrifft, ist eine relevante Nebenwirkung von Ibuprofen die Reduktion der glomerulären Filtrationsrate.¹⁴

Das Schleifendiuretikum Furosemid wird auf der neonatologischen Intensivstation häufig verabreicht und bewirkt eine Erhöhung der GFR durch die Hemmung von Na⁺/K⁺/2Cl⁻-Kotransportern im aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife, wodurch ein starker diuretischer Effekt, sowie die vermehrte Exkretion von Natrium, Kalium, Chlorid, Magnesium und Calcium entsteht. Der diuretische Effekt wird in der NICU zur Behandlung von Flüssigkeitsretention mit daraus resultierendem Lungenödem und Herzversagen, sowie zur Behandlung von Niereninsuffizienz verwendet. Ein weiterer Effekt von Furosemid ist die Induktion der Synthese von Prostaglandin E₂. Eine Kombination

von Furosemid und Ibuprofen bewirkt demnach eine Verminderung der erwünschten Wirkungen beider Medikamente, da Ibuprofen den renalen Blutfluss vermindert und somit den diuretischen Effekt durch Furosemid verringert, während Furosemid durch die Induktion der Synthese von Prostaglandin E2 den Verschluss des Ductus arteriosus durch Ibuprofen verlangsamt.¹⁵ Somit findet sich eine PD-DDI im Sinne eines antagonistischen Effekts.

2.2.4. Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Wechselwirkungen (PK/PD-DDI)

Zu kombinierten pharmakokinetisch-dynamischen Wechselwirkungen kommt es, wenn zwei oder mehr Arzneistoffe sowohl ihre Pharmakokinetik gegenseitig beeinflussen als auch direkt in ihrer Wirkweise miteinander am Target konkurrieren. Ein Beispiel für eine kombinierte PK/PD-DDI beschreibt die Kombination von Fentanyl und Midazolam.

Das synthetisch hergestellte Opioid Fentanyl ist ein häufig zur Analgesie auf der NICU verwendetes Medikament, das seine Wirkung über die Bindung an κ - und μ -Opioidrezeptoren entfaltet. Fentanyl als ein vergleichsweise starkes Analgetikum mit einer relativen Wirkstärke von 50-100 und beeinflusst die hämodynamische Stabilität in nur geringem Maße. Aus diesem Grunde wird Fentanyl als vorteilhaft in der Therapie Neugeborener mit Analgesiebedarf angesehen.¹⁶ Fentanyl wird hauptsächlich über CYP3A4 zum inaktiven Metaboliten Norfentanyl abgebaut. Dabei unterscheidet sich in der Population der Frühgeborenen die Pharmakokinetik individuell stark voneinander.

Das Benzodiazepin Midazolam ist ein häufig zur Sedierung verwendetes Medikament auf der NICU, dessen anxiolytischer Effekt unter anderem auch zur Behandlung von Krampfanfällen bei Neugeborenen verwendet werden kann.

Üblicherweise intravenös appliziert tritt die Wirkung von Midazolam schnell ein, während der Metabolismus hauptsächlich über CYP3A4 stattfindet.

Die Kombination der beiden Substanzen hat einen mehr als additiven sedierenden und atemdepressiven Effekt, welchen man sich beispielsweise bei Narkoseeinleitungen zunutze macht. Bei Dosierungsfehlern sind jedoch komatöse Zustände und Todesfälle beschrieben.¹⁷ Der kompetitive Antagonismus beider Substanzen um CYP3A4 kann besonders bei reifungsbedingt gegebenenfalls geringerer Aktivität des Enzyms die Halbwertszeiten der Substanzen verlängern und so zu höheren Wirkstoffspiegeln führen und diesen unerwünschten Effekt hervorrufen.

Dem Risiko einer solchen schwerwiegenden Wechselwirkung kann begegnet werden, indem die Dosis reduziert wird oder Fentanyl aufgrund seiner ausgeprägten kontextsensitiven Halbwertszeit nach kurzer Anwendung beispielsweise durch Remifentanyl ersetzt wird.¹⁸

2.2.5. Intravenöse Inkompatibilitätsreaktionen (IAI)

Bei zeitgleicher intravenöser Gabe von mehreren Medikamenten über denselben Zugang kann es bereits im Infusionsschlauch zu Reaktionen zwischen den Substanzen kommen (Inkompatibilität). Diese spezielle Form der Arzneimittelinteraktion ist mit Blick auf die Pharmakotherapie auf NICU von besonderer klinischer Relevanz. Häufig sind die Applikationswege über intravenöse Zugänge limitiert, sodass eine simultane Gabe von mehreren Medikamenten, gleichzeitig über denselben Zugang appliziert in der intensivmedizinischen Behandlung Neugeborener das Risiko für Inkompatibilitäten erhöhen und damit auch die Wirksamkeit der entsprechenden Medikamente einschränken können.

Besonderen Stellenwert besitzen die sogenannten Präzipitationsreaktionen. Durch physikochemische Inkompatibilität zwischen den Arzneistoffen, sowie in ihnen vorhandenen Hilfsstoffen wie Stabilisatoren und Puffersubstanzen kann es hierbei etwa durch stark abweichende pH-Werte der Lösungen zur Ausfällung der miteinander reagierenden Stoffe kommen. Infusionssysteme können verstopfen, und kleinere Gefäße embolisieren möglicherweise.¹⁹ Darüber hinaus können unwirksame oder toxische Reaktionsprodukte entstehen. Zudem begünstigen die gegenüber einer normalen Station vergleichsweise *höheren Temperaturen* und die *geringeren Infusionsvolumina* mit *verminderter Infusionsgeschwindigkeit* eine längere Kontaktzeit und damit das Entstehen von Inkompatibilitäten.^{20 21}



Abbildung 1: Präzipitationsreaktion von Midazolam durch ungeeigneten pH des Infusionsmediums (B. Braun Arzneimittel-Inkompatibilitäten, Risikoprävention in der Infusionstherapie 2013)

Im Allgemeinen tragen die oben genannten Mechanismen zusammen mit einer Vielzahl anderer Faktoren zu einer deutlichen Variabilität in der Arzneimittelexposition bei. Über- oder Unterdosierung von Arzneimitteln und damit eine Verminderung der Sicherheit und Effektivität einer Arzneimitteltherapie bei kritisch kranken Neugeborenen können die Folge sein. **(siehe Abb.2)**

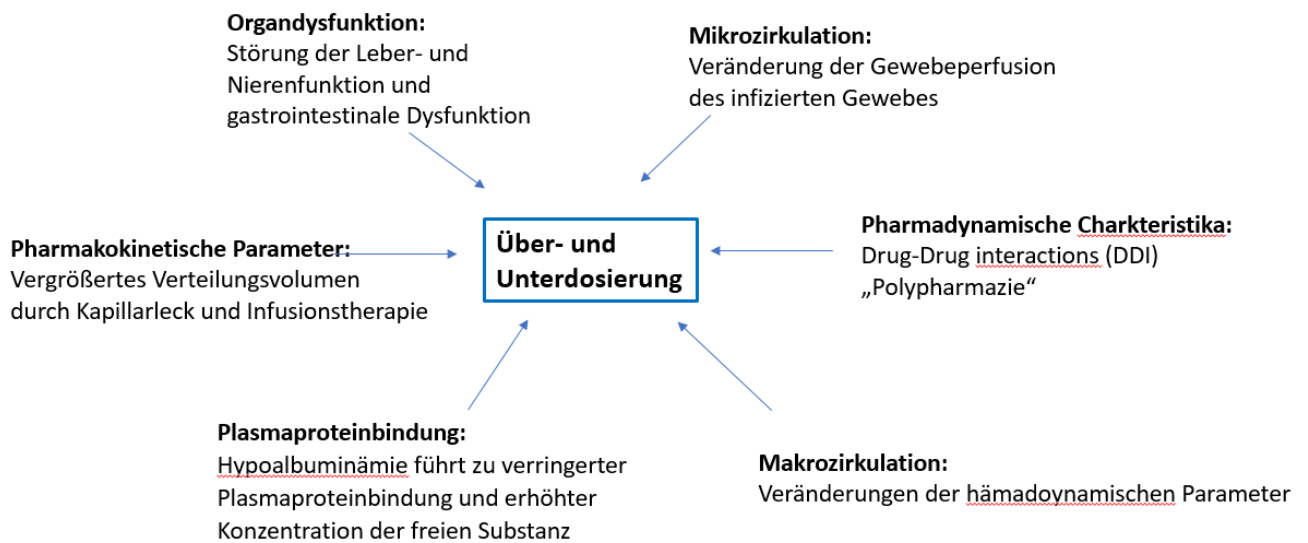


Abbildung 2: Klinische und physiologische Faktoren, die die Konzentration von Wirkstoffen im Zielkompartiment beeinflussen

2.3. Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Eine Möglichkeit, die Problematik der Wechselwirkungen zu adressieren, ist der Einsatz eines Therapeutischen Drug Monitorings, um eine individuell angemessene Dosis zu finden. Das TDM dient der Individualisierung der Pharmakotherapie auch und insbesondere in der vulnerablen Patientenpopulation der Früh- und Neugeborenen auf der Basis einer Arzneimittelkonzentrationsbestimmung im Blut. Die software-gestützte Simulation von Zeit-Konzentrationsverläufen²⁵ erlaubt dann Rückschlüsse auf pharmakokinetische Besonderheiten (z.B. Veränderung der Eliminationshalbwertszeit) bei bestimmten Patienten, gleichfalls können interindividuelle Unterschiede identifiziert werden. Ein wesentliches Ziel des TDM ist die Ermittlung einer für den jeweiligen Patienten optimierten Dosierung unter Maximierung des therapeutischen Effekts bei möglichst wenig oder bestenfalls keinen unerwünschten Wirkungen. Die Bestimmung von

Wirkstoffkonzentrationen im Blut (v.a. Serum oder Plasma) und der Einsatz von leistungsfähigen Programmen dienen der Ermittlung von Unterschieden in der Pharmakokinetik.²⁵ Wirkstoffkonzentrationen zeigen eine bessere Korrelation mit dem klinischen Effekt als die Dosierung. Das TDM kann dazu beitragen die pharmakokinetische Variabilität intra- und interindividuell zu vermindern und Arzneistoffkonzentrationen können zuverlässiger im therapeutischen Bereich gehalten werden. Die Wirksamkeit der Pharmakotherapie, aber auch das outcome schwerkranker neonatologisch-pädiatrischer Patienten kann durch den Einsatz eines TDM-Service gesteigert werden.²⁶ Insbesondere bei kritisch kranken intensivmedizinisch betreuten Patienten, mit eventuell eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion besteht das Risiko unvorhersehbarer Änderungen der Pharmakokinetik und damit der Effektivität, aber auch Toxizität der eingesetzten Medikamente.¹ Es existieren Empfehlungen, bei Kombinationen von Medikamenten mit Interaktionspotential -sofern verfügbar- ein TDM einzusetzen.²⁸ TDM ist insbesondere dann erforderlich, wenn eine Substanz nur über eine geringe therapeutische Breite verfügt, oder erwünschte wie unerwünschte Effekte anderweitig nur schwer messbar erscheinen, beispielsweise bei eingeschränkter Kommunikationsfähigkeit des Patienten.²⁶ In der Behandlung Neu- und Frühgeborener kommt dem TDM eine besondere Rolle zu, da diese für Fehldosierungen anfälliger sind, große interindividuell ausgeprägte Unterschiede bestehen können und pharmakokinetische Parameter sich durch Organreifung rapide verändern können.²⁸ Limitationen eines TDM bei Neugeborenen bestehen v.a. in der Gewinnung von nur geringen Probenvolumina. Regelmäßige Blutentnahmen zur Arzneimittelbestimmung sind dadurch oftmals nicht möglich.⁵ Ebenso ist nicht für jede Substanz ein TDM verfügbar, beziehungsweise sind die Zielkonzentrationen einer Substanz nicht immer bekannt.²⁸

2.4. Reifungsbedingte Veränderungen und deren Einfluss auf Metabolismus und Wechselwirkungen

„*Pediatrics does not deal with miniature men and women, with reduced doses and the same class of disease in smaller bodies but (...) has its own independent range and horizon.*“²⁹ Dieser Satz trifft auch und insbesondere für die Pharmakotherapie kritisch kranker neonatologisch-pädiatrischer Patienten zu. Die pädiatrische Population (Früh- und Neugeborene) weist signifikante Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter im Vergleich zu erwachsenen Patienten auf.

Die während der kindlichen Entwicklung ablaufende Organreifung führt altersabhängig zu Veränderungen der Pharmakokinetik und auch der Pharmakodynamik.³⁰ Besonders ausgeprägt ist die Variabilität in der Patientengruppe der Frühgeborenen, bei denen die größten Veränderungen in den ersten 4-5 Wochen nach Geburt zu beobachten sind.³¹

2.5. Pharmakovigilanzsoftware

Es existiert eine Vielzahl von Softwareprodukten, die Informationen über Verwendung, Dosierung, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen von Arzneistoffen beinhalten. Als Beispiele sind die online verfügbaren Datenbanken *Clinical Pharmacology*, *Micromedex*, *Facts & Comparisons* und *Lexicomp* zu nennen. Sie sind insbesondere zur Beurteilung der Schwere von potentiellen Interaktionen einsetzbar. Von vielen Autoren wird die *Micromedex* Datenbank als vollständigster und zuverlässigster Vertreter angesehen, wobei die unterschiedlichen Systeme spezifische Vor- und Nachteile zeigen.^{33 34}

Darüber hinaus stehen zahlreiche Apps zur Verfügung und ähnliche kommerziell erhältliche Produkte zur Identifikation von potenziellen Wechselwirkungen, wobei hier deutliche Unterschiede in Qualität und Vollständigkeit bestehen.³⁵

2.6. Fragestellung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, auf der Basis n=48 häufig verwendeter Medikamente auf der neonatologisch-pädiatrischen Intensivstation der Universitätsklinik Köln das Interaktionspotential in Häufigkeit in Schwere analysieren zu können.

- Welche Art und Schwere der Interaktionspotentiale im Zusammenhang mit der Pharmakotherapie liegen auf NICU vor?
- Wie häufig sind Arzneimittelinteraktionen unterschiedlicher Ausprägung und haben diese eine klinische Relevanz?
- Ist es möglich ein diagnostisches Tool (als Excel-Datenbank) für den ärztlichen Kollegen auf Intensivstation zu erarbeiten, um schnell und effizient das Potential von klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erkennen und entsprechend darauf zu reagieren, deren Relevanz für den Patienten abzuschätzen und auf Basis dieser Untersuchung die Therapie oder zu optimieren und anzupassen?

3. Material und Methoden

Es wurde eine Befragung von erfahrenen intensivmedizinisch auf der NICU der Uniklinik Köln tätigen Kollegen durchgeführt, um mögliche klinisch relevante Wechselwirkungen mit Fokus auf 48 regelmäßig auf der NICU der Kinderklinik des Universitätsklinikums Köln zu identifizieren und zu beurteilen, und mögliche kritischen Wechselwirkungen zu beherrschen oder zu vermeiden. Eine Substanz wurde in der Verwendung als regelmäßig definiert, wenn diese über einen Zeitraum von zwei Monaten vor Beginn der Untersuchung mindestens dreimal pro Monat verabreicht wurde.

Die Onlineplattform von IBM Watson Health (Micromedex Datenbank¹²) diente hier als Informationsquelle, wobei die Medikamentencharakteristika Indikation,

Dosierung, Form der Verabreichung, Wirkmechanismus, Pharmakokinetik und speziell mit Bezug auf diese Arbeit die Arzneimittelwechselwirkungen (DrugDrugInteractions; DDI) und intravenöse Medikamenteninkompatibilitäten (Intravenous Admixture Incompatibilities; IAI) betrachtet wurden. Die in dieser Recherche identifizierten Wechselwirkungen wurden in Microsoft Excel in Tabellen ausgewertet. Es existieren die Reiter „Information“ und „Daten TDM“. „Daten TDM“ dient als Datenbank für die später beschriebenen Informationsfelder. Die Felder werden im Reiter „Information“ entsprechend der in Excel hinterlegten Funktion mit dem in „Daten TDM“ hinterlegtem Text befüllt. In der Substanzliste kann jede einzelne Substanz angewählt werden, Daraufhin zeigen sich die Informationsfelder, aus welchen entnommen werden kann, mit welchen Interaktionspartnern es zu DDI oder IAI kommen kann. Es wird zudem der daraus resultierende Effekt genannt, ebenso wie der zugrundeliegende Mechanismus, der Schweregrad und Handlungsempfehlungen, um den unerwünschten Effekt abzuschwächen oder zu vermeiden. Beispiele für die Datenbank, Substanz und Informationstabellen finden sich in den Abbildungen 3 bis 5:

A	B	C	D	AN	AO	AP	AQ	AR
ID	Analyse	Methode	Substanzgruppe	Bemerkungen	Interaktion 1	Summary 1	Interaktion 2	Summary 2
1	1 Aciclovir		Antiinfektiva/Virustatikum					
2	2 Ampicillin		Antiinfektiva/Antibiotikum		GENTAMICIN	1) Interaction	TOBRAMYCIN	1) Interaction
3	3 Cefotaxim		Antiinfektiva/Antibiotikum		TOBRAMYCIN	1) Interaction		
4	4 Ceftazidim		Antiinfektiva/Antibiotikum					
5	5 Clarithromycin		Antiinfektiva/Antibiotikum		BOSENTAN	1) Interaction 1) Interaction Eff	BUDESONID	1) Interaction 1) Interaction Effect: increased budesonide plasma concentrations 2) Summary The primary route of metabolism of budesonide is the CYP3A4 enzyme system. Erythromycin is an inhibitor of this system, and concomitant use can lead to increased exposure to budesonide[350]. 3) Severity: moderate 4) Onset: unspecified
6	6 Erythromycin		Antiinfektiva/Antibiotikum		BOSENTAN		BUDESONID	

Abbildung 3: Hinterlegung der Informationen im Reiter „Daten TDM“

Cefotaxim
Ceftazidim
Clarithromycin
Erythromycin
Ganciclovir/Valganciclovir
Gentamycin
Meropenem
Metronidazol
Tobramycin
Vancomycin
Caspofungin
Fluconazol
Voriconazol
Chloralhydrat
Clonidin (iv und po)

Abbildung 4: Liste der Substanzen

DRUG-DRUG-INTERACTION	Substanz	Summary Interaktion 1 mit BOSENTAN
Interaktion 1	BOSENTAN	<p>1) Interaction Effect: increased bosentan plasma concentrations</p> <p>2) Summary: Bosentan is primarily metabolized in the liver by CYP2C9 and CYP3A4 enzymes. Although the interaction between bosentan and clarithromycin has not been studied, concomitant use of bosentan 125 mg twice daily and ketoconazole, another potent CYP3A4 inhibitor, resulted in a 2-fold increase in bosentan plasma concentrations in healthy volunteers. While no dose adjustment is necessary when bosentan and clarithromycin are used together, patients may need to be monitored for increased bosentan adverse effects (headache, hypotension, flushing, decreased hemoglobin). Additionally, CYP2C9 inhibitors, such as fluconazole and amiodarone, may also increase bosentan levels. Therefore, coadministration of combinations of CYP2C9 inhibitors and a CYP3A4 inhibitor, including clarithromycin, with bosentan is not recommended[484].</p> <p>3) Severity: moderate</p> <p>4) Onset: unspecified</p> <p>5) Substantiation: theoretical</p> <p>6) Clinical Management: Monitor patients for increased bosentan adverse effects (headache, hypotension, flushing, decreased hemoglobin) when bosentan and clarithromycin are coadministered as increased bosentan plasma concentrations may occur. Concomitant use of bosentan and ketoconazole, another potent CYP3A4 inhibitor, resulted in a 2-fold increase in bosentan plasma concentrations. A dose adjustment is not necessary when clarithromycin and bosentan are coadministered. In addition, bosentan is also metabolized by CYP2C9 enzymes. Therefore, coadministration of clarithromycin and a CYP2C9 inhibitor, such as amiodarone or fluconazole, with bosentan is not recommended[484].</p> <p>7) Probable Mechanism: inhibition of CYP3A4-mediated bosentan metabolism by clarithromycin</p>
Interaktion 2	BUDESONID	
Interaktion 3	ERYTHROMYCIN	
Interaktion 4	FENTANYL	
Interaktion 5	FLUCONAZOLE	
Interaktion 6	METHADONE	
Interaktion 7	METRONIDAZOLE	
Interaktion 8	MIDAZOLAM	
Interaktion 9	MORPHINE	
Interaktion 10	PHENOBARBITAL	
Interaktion 11	PREDNISO(L)ONE	
Interaktion 12	SILDENAFIL	
Interaktion 13	TRAMADOL	
Interaktion 14	VORICONAZOLE	
Interaktion 15		
Interaktion 16		
i.v.-INKOMPATIBILITÄT	Substanz	
Inkompatibel mit 1		
Inkompatibel mit 2		
Inkompatibel mit 3		
Inkompatibel mit 4		
Inkompatibel mit 5		
Inkompatibel mit 6		
Inkompatibel mit 7		

Abbildung 5: Beispiel für eine Informationstafel im Reiter Information. Hier abgebildet ist die erste identifizierte Interaktion des Antibiotikums Clarithromycin mit Bosentan.

4. Ergebnisse

In der vorliegenden Literaturstudie konnten n=48 Medikamente identifiziert werden, die regelmäßig auf der NICU des Universitätskinderkrankenhauses verabreicht werden. Aus dieser Anzahl ergibt sich eine theoretisch mögliche *Gesamtzahl von Wechselwirkungen* (Kombinationen) aus der folgenden Formel:

$$N = \frac{n!}{2} - 0,5 * n$$

Gleichung [1]

Die theoretisch mögliche Gesamtanzahl von Wechselwirkungen liegt demnach bei N=1128 Zweierkombinationen.

Die Häufigkeit der gefundenen Wechselwirkungen errechnet sich demnach gemäß der folgenden Gleichung.

$$h = \frac{n}{1128} * 100$$

Gleichung [2]

Die ausgewählten Medikamente wurden in zehn Substanzgruppeneingeteilt: Antibiotika, Fungizide, Analgosedativa, Glukokortikoide, Methylxanthine, Katecholamine, Diuretika, Phosphodiesterasehemmer und Opioid-, sowie Nichtopioidanalgetika. Einige Substanzen konnten keiner dieser Gruppen zugeteilt werden und wurden als *Sonstige* klassifiziert. Wechselwirkungen wurden abhängig von ihrem Dokumentationsstatus ausgewählt. Interaktionen mit dem

Dokumentationsstatus „excellent“, „good“ und „fair“ wurden in die Untersuchung eingeschlossen, wohingegen zu den Ausschlusskriterien der Dokumentationsstatus „poor“, oder „unlikely“ zählten.

Sämtliche Interaktionen wurden zur Visualisierung farblich kodiert und in einem sogenannten Visual Interaction Triangle (VIT) zusammengefasst (**siehe Abb. 10**). Die Arzneistoffe wurden hierzu in einer Art „schiefer Ebene“ gegeneinander aufgetragen, wobei jede Substanz ein eigenes Feld auf der Oberfläche des Dreiecks zugewiesen bekam. Die Dreiecksform wurde hier gewählt, um eine Kombination eines Medikamentes mit sich selbst aus der Analyse auszuklammern, wodurch eine Anzahl von 1128 ($n^2/2-0.5*n$) möglichen Kombinationen entsteht. Hierbei entspricht jede Kombination dem Überschneidungspunkt der beiden Substanzen auf der Oberfläche des Dreiecks. Das Feld mit einer identifizierten Interaktion als Überschneidungspunkt wurde entsprechend des Auftretens einer Interaktion farblich markiert und beschriftet. Eine intravenöse Inkompatibilitätsreaktion wurde mit IAI beschriftet, eine Wechselwirkung mit DDI. Farbliche Markierungen wurden entsprechend dem Schweregrad einer Wechselwirkung gewählt, wobei die verwendete Klassifikation des Schweregrades den Angaben in der Micromedex entspricht. Kontraindikationen wurden als schwarze Felder dargestellt. Schwere Interaktionen entsprechen roten Feldern, moderate Interaktionen wurden orange dargestellt und leichte Wechselwirkungen in gelber Farbe. Bei einer Medikamentenpaarung ohne bekanntes Wechselwirkungspotential wurde das entsprechende Feld grün eingefärbt. (für weitere Informationen siehe Tabelle 2 und 3). Die Klassifikation der Schweregrade gemäß Micromedex sind in **Tabelle 1** zu sehen.

Tabelle 1: Einteilung der Schweregrade von Wechselwirkungen nach Micromedex ¹²

Schweregrad	Beschreibung
Kontraindiziert	Der Effekt der Wechselwirkung ist beobachtetermaßen lebensbedrohlich und die Kombination somit kontraindiziert.
Schwere-DDI	Die Wechselwirkung kann lebensbedrohlich sein und/oder machte medizinische Interventionen notwendig, um schwerwiegende unerwünschte Effekte zu verhindern oder zu minimieren.
Moderate-DDI	Die Wechselwirkung führte zu einer Verschlechterung des klinischen Zustandes oder machte eine Änderung der Therapie notwendig.
Leichte-DDI	Die Interaktion hat einen eingeschränkten klinischen Effekt und fordert keine größere Änderung der Therapie.
Intravenöse Medikamenteninkompatibilität (IAI)	Inkompatibilität von Substanzen bei zeitgleicher intravenöser Applikation

Insgesamt wurden n=160 (14.2%) Wechselwirkungen auf der Basis der Micromedex-Datenbank gefunden, die zu einer unerwünschten Wirkung beitragen können (**siehe Abb.6**). n=108 (9.6%) davon DDI und n=52 (4.6%) IAI. Weiter zeigte sich, dass unter den 108 Wechselwirkung 39,8% (n=43) pharmakokinetischer Natur (PK-DDI) waren, wobei in 50% der Fälle (n=54) eine pharmakodynamische Interaktion (PD-DDI) vorliegt. In den verbleibenden 11 Wechselwirkungen (10,2%) besteht eine kombinierte pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktion (PK/PD-DDI) (**siehe Abbildung 7**).

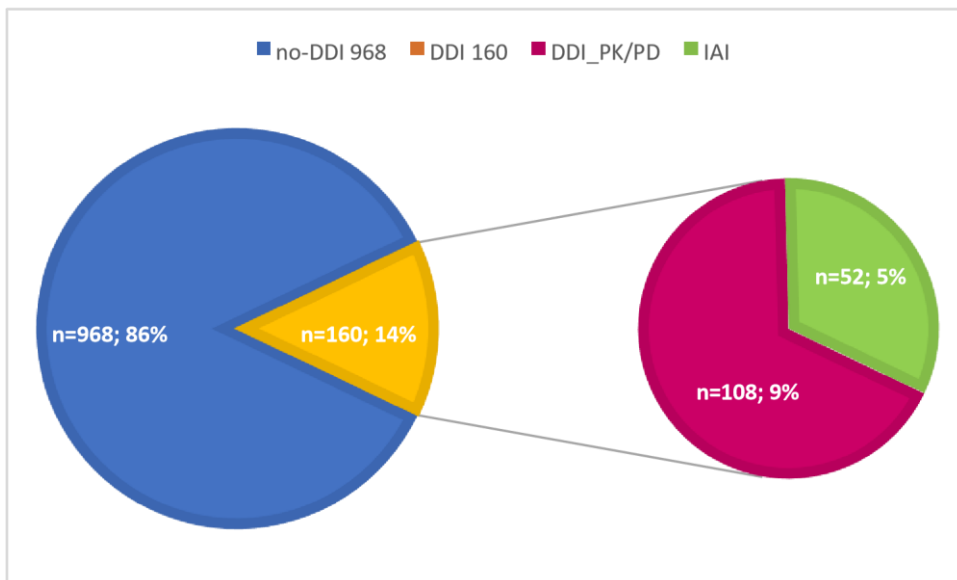


Abbildung 6: Verteilung der Arzneimittelkombinationen mit und ohne gefundene Wechselwirkung, sowie der Interaktionsform

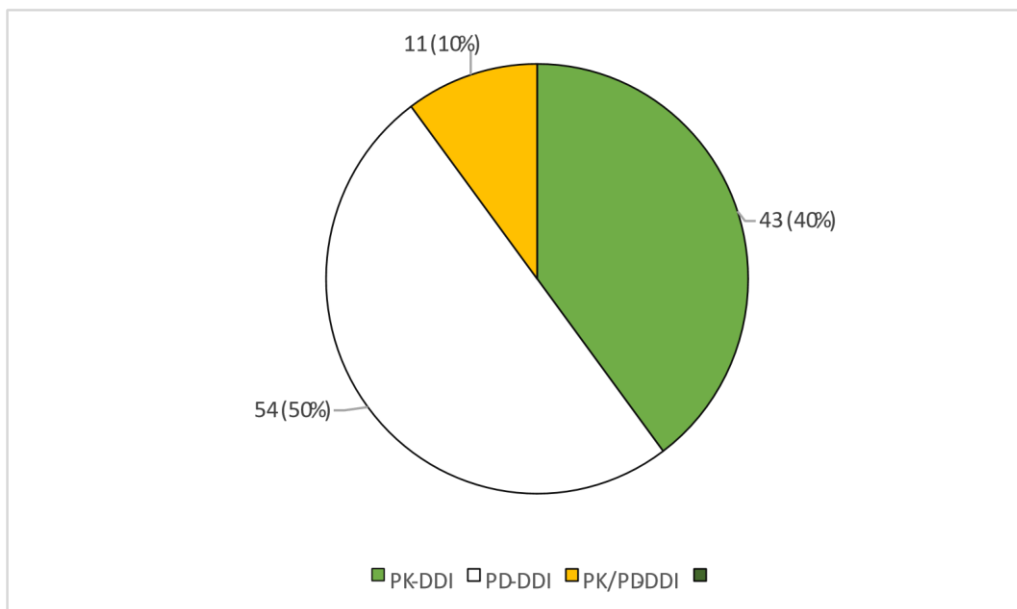


Abbildung 7: Überblick über die Verteilung der Wechselwirkungen auf die generellen Mechanismen (pharmakokinetisch, pharmakodynamisch, kombiniert)

Die ermittelten Arzneimittelwechselwirkungen wurden analog der Schweregradeinteilung der Micromedex Datenbank klassifiziert. Eine schwere Wechselwirkung wurde hier definiert als Effekt, der potenziell lebensbedrohlich ist und/oder einer medizinischen Intervention bedarf, um schwerwiegende Auswirkungen zu verhindern. Eine moderate Wechselwirkung liegt vor, wenn die

Interaktion eine Verschlechterung des Zustandes eines Patienten bewirken kann und eine Änderung des Therapieregimes notwendig macht.

Leichtgradige Wechselwirkungen haben meist einen geringen klinischen Effekt und Eingriffe oder Änderungen der Therapie sind meist nicht erforderlich. Hierbei zeigte sich, dass mit n=5 (0.4%) auch Kontraindikationen in dieser Medikamentenauswahl existierten, während n=55 (4.9%) Wechselwirkungen des Schweregrades schwerwiegend gefunden wurden. Weitere n=24 (2.1%) Wechselwirkungen sind moderaten Schweregrades und n=24 (2.1%) leichtgradig. Die Verteilung der Schweregrade ist in **Abbildung 8** dargestellt. In 52 Fällen (4,61%) der ermittelten Gesamtzahl an Interaktionen lag eine intravenöse Inkompatibilitätsreaktion vor.

Ein relativ großer Anteil von 89% (n=49 von 55) aller schwerwiegenden und 70% (n=16 von 23) aller moderaten Wechselwirkungen konnte für drei Substanzgruppen gefunden werden: *Analgetika*, *Antimykotika* und *Antibiotika*, wobei insbesondere die Makrolidantibiotika häufig Erwähnung finden. Ebenso fanden sich alle fünf Kontraindikationen in Kombinationen innerhalb dieser drei Substanzklassen. Die Verteilung des Wechselwirkungspotentials auf die unterschiedlichen Substanzklassen findet sich in **Abbildung 9**.

Das Potential für Inkompatibilitätsreaktionen war besonders hoch bei Diuretika und Antiinfektiva (90%, n=47). Der überwiegende Anteil an IAI entfiel auf insgesamt vier Substanzen (8,3%): Ampicillin, Aciclovir, Cefotaxim und Ceftazidim.

Manche Substanzen besitzen ein besonders ausgeprägtes Wechselwirkungspotential, welches sich in den meisten Fällen durch eine Inhibition des CYP3A4-Isoenzym begründen lässt. Das größte

Interaktionspotential bezogen auf die Beeinflussung des CYP450-Systems zeigten hauptsächlich Opioide und Antibiotika.

In einer excel-basierten Analyse wurden detaillierte Informationsfelder für jede Substanz als Liste aller möglichen Interaktionspartner erarbeitet. Inhalt dieser Felder sind der Effekt der Wechselwirkung und eine Zusammenfassung mit Informationen über den Schweregrad, die Geschwindigkeit und Wahrscheinlichkeit, mit welcher der beschriebene Effekt eintritt, sowie Handlungsempfehlungen für die Bekämpfung und Vermeidung unerwünschter Effekte. Auch intravenöse Inkompatibilitäten werden hier gezeigt.

4.1. Diagramme zu Häufigkeiten nach Schweregrad und Art der Wechselwirkungen

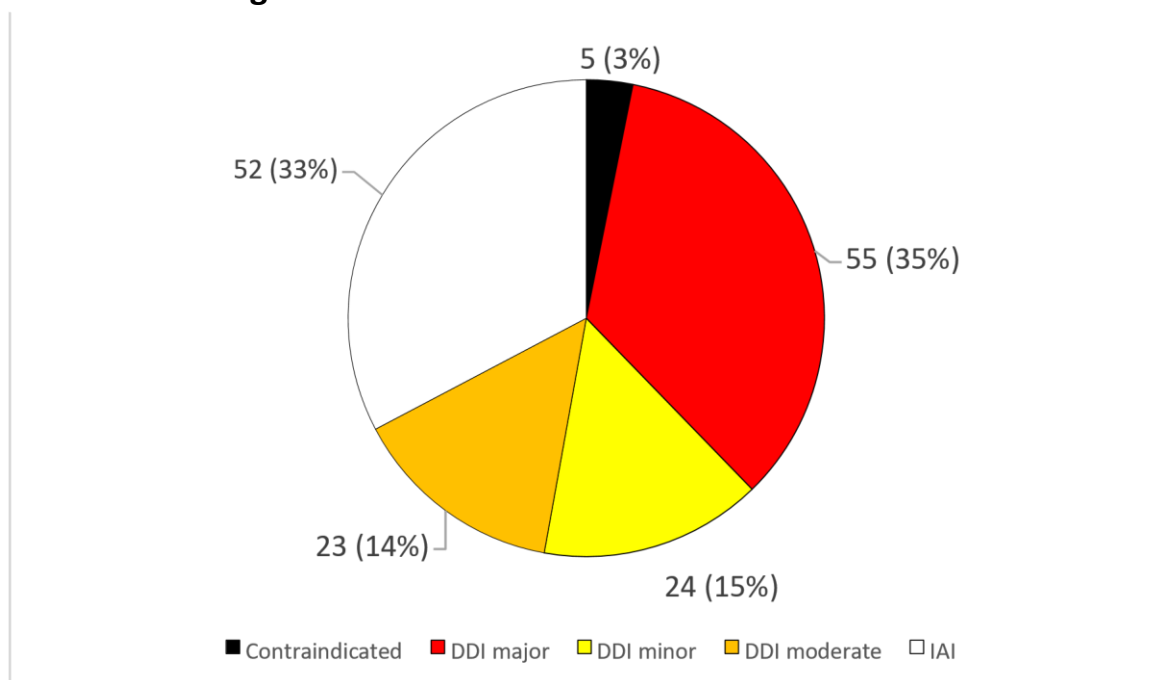


Abbildung 8: Verteilung der Wechselwirkungen auf die unterschiedlichen Schweregrade

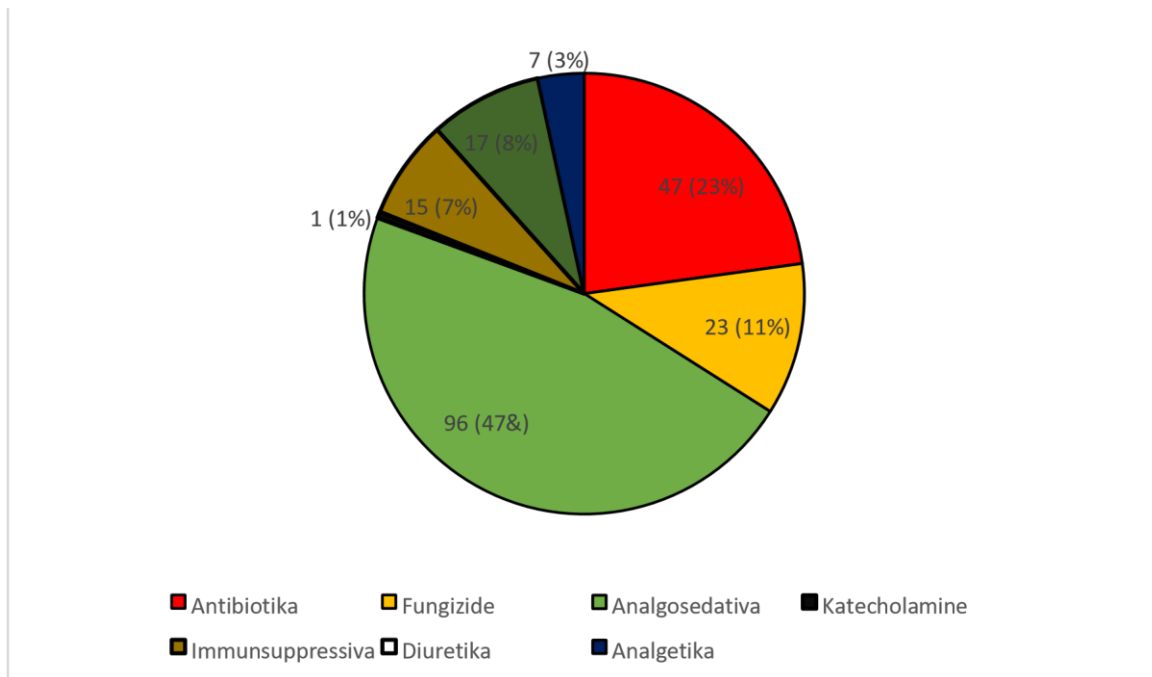


Abbildung 9: Verteilung des Wechselwirkungspotentials auf die 7 wichtigsten Substanzgruppen

4.2. Visual Interaction Triangle (VIT)

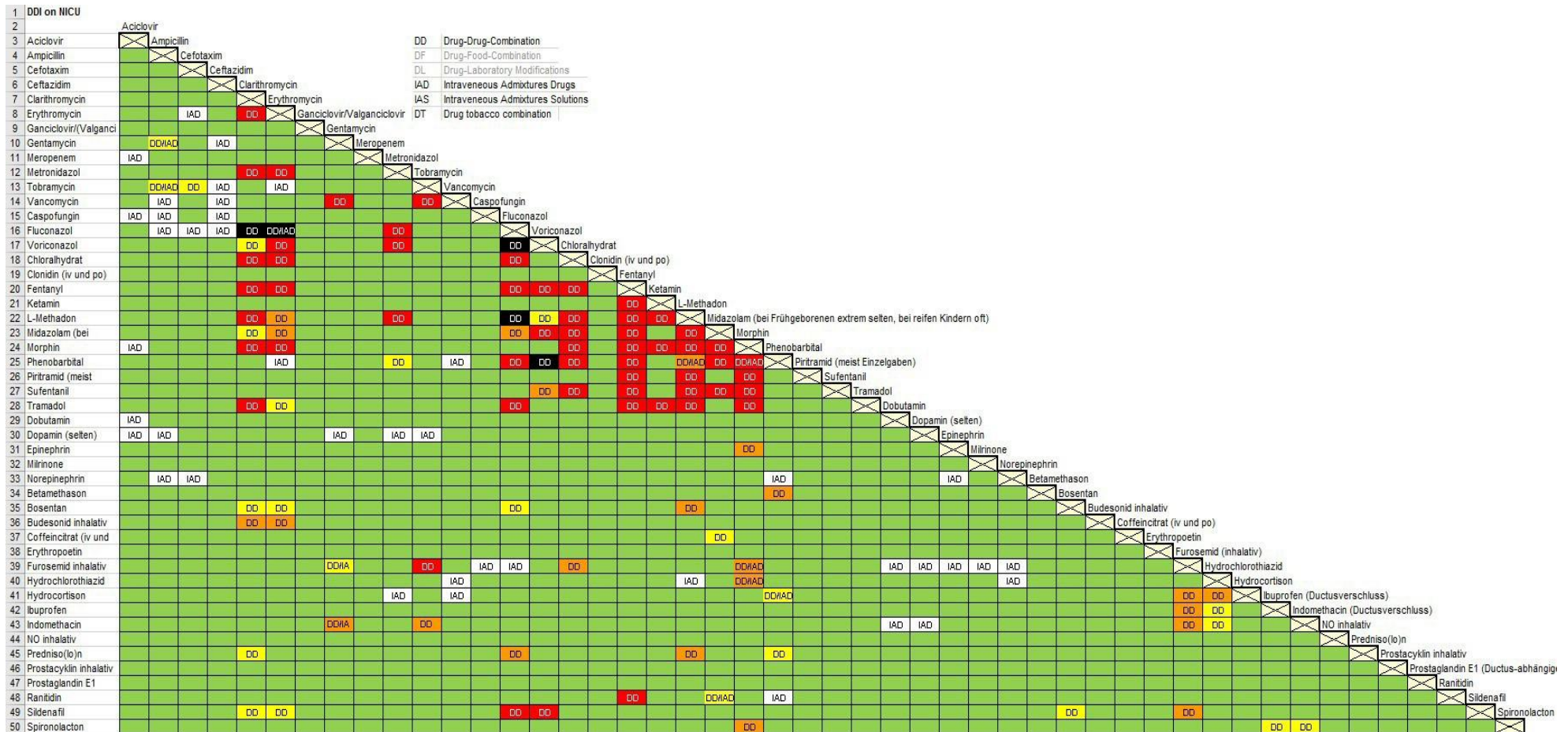


Abbildung 10: Die Visual Interaction Triangle (VIT), ein analoges Pharmakovigilanztool zur Erkennung potenzieller Wechselwirkungen auf der NICU. Der Schweregrad der Wechselwirkung ist farblich kodiert. (gelb: leicht, orange: moderat, rot: schwerwiegend, schwarz: Kombination kontraindiziert). Informationen über intravenöse Inkompatibilitäten sind ebenfalls enthalten (als IAI markiert).

Tabellen: Auflistung aller Interaktionen mit zugrundeliegendem Mechanismus und Handlungsempfehlung In den hier erarbeiteten Tabellen werden die gefundenen Substanzen ihren jeweiligen Interaktionspartnern zugeordnet. Zudem wird der zugrundeliegende Interaktionsmechanismus erläutert und eine Handlungsempfehlung zur Beherrschung der Wechselwirkung gegeben.¹²

4.3. Tabelle 2: Mögliche relevante Interaktionspartner jeder Substanz und zugrundeliegender Mechanismus, sowie Handlungsempfehlung bei Auftreten.

Substanz	Interaktion mit	Mechanismus	Handlungsempfehlung
Aciclovir	keine		
Ampicillin	Gentamicin	Abschwächung der Wirkung von Aminoglykosiden. Es wurde berichtet, dass Aminoglykoside sowohl in vitro als auch in vivo in ihrer Wirkung in Anwesenheit von Penicillinen abgeschwächt werden.	Wenn es klinisch notwendig wird, zeitgleiche mit einem Penicillin und einem Aminoglykosid zu therapieren, so wird die Wahl von Amikacin empfohlen, welches am geringsten durch Penicilline beeinflusst wird.
Cefotaxim	Tobramycin	s.o.	s.o.
Ce2azidim	keine		
Clarithromycin	Bosentan	AnsTeg der BosentankonzentraTon durch CYP3A4-InhibiTon	Überwachung bezüglich unerwünschter Effekte durch Bosentan, wie beispielsweise Hypotension
	Budesonid	Erhöhte BudesonidkonzentraTon durch CYP3A4-InhibiTon	Überwachung hinsichtlich unerwünschter Effekte durch GlukokorTkoide
	Erythromycin	Erhöhte Expositon mit beiden Substanzen durch CYP3A4-InhibiTon und damit erhöhtem Risiko für QT-Verlängerung	Überwachung von Serumspiegeln der beiden Substanzen und entsprechend DosisredukTon erwägen.

Substanz	Interaktion mit	Mechanismus	Handlungsempfehlung
	Fentanyl	Erhöhte Fentanylkonzentration durch CYP3A4-Inhibition	Überwachung vor allem hinsichtlich Atemdepression, Dosisreduktion erwägen
Clarithromycin	Fluconazol	Erhöhte Exposition mit beiden Substanzen durch CYP3A4-Inhibition und damit größerem Risiko für QT-Verlängerung	Überwachung von Serumspiegeln der beiden Substanzen und entsprechend Dosisreduktion erwägen. CYP3A4-Hemmung durch Fluconazol kann bis zu 5 Tagen andauern.
	Methadon	Erhöhte Methadonkonzentration durch CYP3A4-Inhibition mit dem Risiko für Herzrhythmusstörungen	Überwachung des QT-Intervalls
	Metronidazol	Additive QT-Verlängerung	Überwachung des QT-Intervalls
	Midazolam	Erhöhung der Midazolamkonzentration durch CYP3A4-Hemmung	Verlängerte Sedierungsdauer beachten
	Morphin	Erhöhung der Morphinkonzentration durch CYP3A4-Hemmung	Überwachung, insbesondere hinsichtlich Atemdepression
	Phenobarbital	Verminderung der Konzentration von Clarithromycin durch CYP3A4-Induktion	Effektivität der Therapie überwachen und Dosisanpassung erwägen
	Prednisolon	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Prednisolon	Dosisanpassung erwägen
	Sildenafil	Erhöhte Sildenafilkonzentrationen	Überwachung des Blutdrucks, Dosisreduktion
	Tramadol	Erhöhte Tramadolkonzentration mit dem Risiko für Serotoninsyndrom, Krampfanfälle	Bei bekannter Epilepsie Kombination vermeiden, Überwachung hinsichtlich Serotoninsyndrom
	Voriconazol	Erhöhte Voriconazolkonzentration durch CYP3A4-Hemmung, QT-verlängerung	Überwachung des QT-Intervalls, TDM für Voriconazol
Erythromycin	Bosentan	Anstieg der Bosentankonzentration durch CYP3A4-Inhibition	Überwachung bezüglich unerwünschter Effekte durch Bosentan, wie beispielsweise Hypotension

	Budesonid	Erhöhte BudesonidkonzentraTon durch CYP3A4-InhibiTon	Überwachung hinsichtlich unerwünschter Effekte durch GlukokorTkoide
--	-----------	--	---

Substanz	Interaktion mit	Mechanismus	Handlungsempfehlung
	Chorlahydrat	AddiTve QT-Verlängerung	Überwachung des QT-Intervalls
Erythromycin	Clarithromycin	Erhöhte ExposiTon beider Substanzen durch CYP3A4-InhibiTon und damit erhöhtem Risiko für QT-Verlängerung	Überwachung von Serumspiegeln der beiden Substanzen und entsprechend DosisredukTon erwägen
	Fentanyl	Erhöhte FentanylkonzentraTon durch CYP3A4-InhibiTon	Überwachung vor allem hinsichtlich Atemdepression, DosisredukTon erwägen
	Fluconazol	Erhöhte ExposiTon mit beiden Substanzen durch CYP3A4-InhibiTon und damit erhöhtem Risiko für QT-Verlängerung	Überwachung von Serumspiegeln der beiden Substanzen und entsprechend DosisredukTon erwägen. CYP3A4-Hemmung durch Fluconazol kann bis zu 5 Tagen andauern.
	Methadon	Erhöhte MethadonkonzentraTon durch CYP3A4-InhibiTon mit dem Risiko für Herzrhythmusstörungen	Überwachung des QT-Intervalls
	Metronidazol	AddiTve QT-Verlängerung	Überwachung des QT-Intervalls
	Midazolam	Erhöhung der MidazolamkonzentraTon durch CYP3A4-Hemmung	Verlängerte Sedierungsdauer beachten
	Morphin	Erhöhung der MorphinkonzentraTon durch CYP3A4-Hemmung	Überwachung, insbesondere hinsichtlich Atemdepression
	Sildenafil	Erhöhte SildenafilkonzentraTon	Überwachung des Blutdrucks, DosisredukTon
	Tramadol	Erhöhte TramadolkonzentraTon mit dem Risiko für Serotoninsyndrom, Krampfanfälle	Bei bekannter Epilepsie KombinaTon vermeiden, Überwachung hinsichtlich Serotoninsyndrom
	Voriconazol	Erhöhte VoriconazolkonzentraTon durch CYP3A4-Hemmung, QT-verlängerung	Überwachung des QT-Intervalls, TDM für Voriconazol

Ganciclovir/Valganciclovir	Keine		
----------------------------	-------	--	--

Substanz	Interaktion mit	Mechanismus	Handlungsempfehlung
Gentamicin	Ampicillin	Abschwächung der Wirkung von Aminoglykosiden. Es wurde berichtet, dass Aminoglykoside sowohl in vitro als auch in vivo in ihrer Wirkung in Anwesenheit von Penicillinen abgeschwächt werden.	Wenn es klinisch notwendig wird, zeitgleich mit einem Penicillin und einem Aminoglykosid zu therapieren, so wird die Wahl von Amikacin empfohlen, welches am geringsten durch Penicilline beeinflusst wird.
	Furosemid	Additive Nephrotoxizität und Ototoxizität	Wenn möglich, Kombination vermeiden, ansonsten Überwachung der Nierenfunktion und gegebenenfalls Dosisreduktion erwägen
	Indomethacin	Erhöhung der Konzentration von Gentamicin durch Reduktion der renalen Elimination aufgrund Verringerung der GFR durch Indomethacin	Gentamicinspiegel für mehrere Tage nach Ansetzung oder Absetzung von Indomethacin kontrollieren, Nierenfunktion überwachen
	Vancomycin	Verstärkte Nephrotoxizität	Überwachung der Nierenfunktion, TDM für Vancomycin
Meropenem	Keine		
Metronidazol	Clarithromycin	Additive QT-Verlängerung	Überwachung des QT-Intervalls
	Erythromycin		
	Fluconazol		
	Methadon		
	Phenobarbital	Verkürzung der Plasmahalbwertszeit von Metronidazol durch CYP3A4-Induktion	Dosiserhöhung erwägen
Voriconazol	Additive QT-Verlängerung	Überwachung des QT-Intervalls	

Substanz	Interaktion mit	Mechanismus	Handlungsempfehlung
Tobramycin	Ampicillin	Abschwächung der Wirkung von Aminoglykosiden. Es wurde berichtet, dass Aminoglykoside sowohl in vitro als auch in vivo in ihrer Wirkung in Anwesenheit von Penicillinen abgeschwächt werden.	Wenn es klinisch notwendig wird, zeitgleich mit einem Penicillin und einem Aminoglykosid zu therapieren, so wird die Wahl von Amikacin empfohlen, welches am geringsten durch Penicilline beeinflusst wird.
	Cefotaxim	Hyperphosphatämie. Auf unbekannte Weise steigt bei gleichzeitiger Verwendung dieser Substanzen die Phosphatkonzentration im Blut an.	Laborkontrollen der Phosphatkonzentration, Umstellung der antibiotischen Therapie erwägen, oder Hyperphosphatämie korrigieren.
	Furosemid	Additive Nephrotoxizität und Ototoxizität	Wenn möglich, Kombination vermeiden, ansonsten Überwachung der Nierenfunktion und gegebenenfalls Dosisreduktion erwägen
	Indomethacin	Erhöhung der Konzentration von Tobramycin durch Reduktion der renalen Elimination aufgrund Verringerung der GFR durch Indomethacin	Tobramycinspiegel für mehrere Tage nach Ansetzung oder Absetzung von Indomethacin kontrollieren, Nierenfunktion überwachen
	Vancomycin	Additive Nephrotoxizität und Ototoxizität	Wenn möglich, Kombination vermeiden, ansonsten Überwachung der Nierenfunktion und gegebenenfalls Dosisreduktion erwägen
Vancomycin	Gentamicin	Additive Nephrotoxizität und Ototoxizität	Wenn möglich, Kombination vermeiden, ansonsten Überwachung der Nierenfunktion und gegebenenfalls Dosisreduktion erwägen
	Tobramycin	Additive Nephrotoxizität und Ototoxizität	Wenn möglich, Kombination vermeiden, ansonsten Überwachung der Nierenfunktion und gegebenenfalls Dosisreduktion erwägen
Caspofungin	keine		

Fluconazol	Bosentan	Anstieg der Bosentankonzentration durch CYP3A4-Inhibition	Überwachung bezüglich unerwünschter Effekte durch Bosentan, wie beispielsweise Hypotension
------------	----------	---	--

Substanz	Interaktion mit	Mechanismus	Handlungsempfehlung
Fluconazol	Chloralhydrat	Additive QT-Verlängerung	Überwachung des QT-Intervalls
	Clarithromycin	Erhöhte Exposition mit beiden Substanzen durch CYP3A4-Inhibition und damit größerem Risiko für QT-Verlängerung	Überwachung von Serumspiegeln und entsprechend Dosisreduktion erwägen. CYP3A4-Hemmung durch Fluconazol kann bis zu 5 Tagen andauern.
	Erythromycin	Erhöhte Exposition mit beiden Substanzen durch CYP3A4-Inhibition und damit größerem Risiko für QT-Verlängerung	Überwachung von Serumspiegeln und entsprechend Dosisreduktion erwägen. CYP3A4-Hemmung durch Fluconazol kann bis zu 5 Tagen andauern.
	Fentanyl	Erhöhte Fentanylkonzentration durch CYP3A4-Inhibition	Überwachung vor allem hinsichtlich Atemdepression, Dosisreduktion erwägen
	Methadon	Erhöhte Methadonkonzentration durch CYP3A4-Inhibition mit dem Risiko für Herzrhythmusstörungen	Überwachung des QT-Intervalls
	Metronidazol	Additive QT-Verlängerung	Überwachung des QT-Intervalls
	Midazolam	Erhöhung der Midazolamkonzentration durch CYP3A4-Hemmung	Verlängerte Sedierungsdauer beachten
	Phenobarbital	Erhöhte Phenobarbitalspiegel durch CYP2C19-Inhibition	Überwachung der Wirkspiegel von Phenobarbital
	Prednisolon	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Prednisolon durch CYP3A4-Hemmung	Dosisanpassung erwägen
	Sildenafil	Erhöhte Sildenafilspiegel durch CYP2C9- und CYP3A4-Hemmung	Überwachung des Blutdrucks und ggf. Dosisreduktion
Tramadol	Erhöhte Tramadolkonzentration mit dem Risiko für Serotoninsyndrom, Krampfanfälle	Bei bekannter Epilepsie Kombination vermeiden, Überwachung hinsichtlich Serotoninsyndrom	

	Voriconazol	Erhöhte Konzentration von Voriconazol durch Hemmung von CYP3A4, CYP2C9 und CYP2C19, additive QT-Verlängerung	Überwachung des QT-Intervalls
--	-------------	--	-------------------------------

Substanz	Interaktion mit	Mechanismus	Handlungsempfehlung
Voriconazol	Clarithromycin	Erhöhte Exposition mit beiden Substanzen durch CYP3A4-Inhibition und damit erhöhtem Risiko für QT-Verlängerung	Überwachung der Konzentration von Voriconazol und entsprechend Dosisreduktion erwägen. CYP3A4-Hemmung durch Fluconazol kann bis zu 5 Tagen andauern.
	Erythromycin	Erhöhte Exposition beider Substanzen durch CYP3A4-Inhibition und damit erhöhtem Risiko für QT-Verlängerung	Überwachung von Serumspiegeln und entsprechend Dosisreduktion erwägen. CYP3A4-Hemmung durch Fluconazol kann bis zu 5 Tagen andauern.
	Fentanyl	Erhöhte Fentanylkonzentration durch CYP3A4-Inhibition	Überwachung vor allem hinsichtlich Atemdepression, Dosisreduktion erwägen
	Methadon	Erhöhte Methadonkonzentration durch CYP3A4-Inhibition mit dem Risiko für Herzrhythmusstörungen	Überwachung des QT-Intervalls
	Metronidazol	Additive QT-Verlängerung	Überwachung des QT-Intervalls
	Midazolam	Erhöhung der Midazolamkonzentration durch CYP3A4-Hemmung	Verlängerte Sedierungsdauer beachten
	Phenobarbital	Erhöhte Phenobarbitalkonzentration durch CYP2C19-Inhibition	Überwachung der Wirkkonzentration
	Sildenafil	Erhöhte Sildenafilkonzentration durch CYP2C9- und CYP3A4-Hemmung	Überwachung des Blutdrucks und ggf. Dosisreduktion
	Sufentanil	Erhöhte Sufentanilkonzentration durch CYP3A4-Hemmung	Dosisreduktion von Sufentanil erwägen
Chloralhydrat	Erythromycin	Additive QT-Verlängerung	Überwachung des QT-Intervalls

	Fluconazol	AddiTvE QT-Verlängerung	Überwachung des QT-Intervalls
	Fentanyl	AddiTver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)
	Furosemid	Einzelne Berichte von Kardiotoxizität	Wechsel zu einem anderen HypnoTkum erwägen

Substanz	Interaktion mit	Mechanismus	Handlungsempfehlung
Chloralhydrat	Methadon	AddiTver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)
	Midazolam		
	Morphin		
	Phenobarbital		
	Sufentanil		
Clonidin	Keine		
Fentanyl	Chloralhydrat	AddiTver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)
	Erythromycin	Erhöhte FentanylkonzentraTon durch CYP3A4-InhibiTon	Überwachung vor allem hinsichtlich Atemdepression, DosisredukTon erwägen
	Clarithromycin		
	Fluconazol		
	Ketamin	AddiTver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei

	Methadon		Narkosen erwünschter Effekt)
	Midazolam		
	Morphin		

Substanz	Interaktion mit	Mechanismus	Handlungsempfehlung
Fentanyl	Phenobarbital	Verringerte Plasmahalbwertszeit von Fentanyl durch CYP3A4-Induktion	Dosisanpassung von Fentanyl erwägen
	Piritramid	Additiver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)
	Ranitidin	Erhöhte Plasmahalbwertszeit von Fentanyl durch CYP3A4-Hemmung	Überwachung hinsichtlich Atemdepression, Dosisreduktion erwägen
	Sufentanil	Additiver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)
	Tramadol		
	Voriconazol	Erhöhte Plasmahalbwertszeit von Fentanyl durch CYP3A4-Hemmung	Überwachung hinsichtlich Atemdepression, Dosisreduktion erwägen, TDM von Voriconazol
Ketamin	Fentanyl	Additiver sedierender Effekt	

	Methadon		Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)
	Morphin		
	Tramadol		
Methadon	Bosentan	Verringerte Plasmahalbwertszeit von Methadon durch CYP3A4-Induktion, dadurch Entzugssymptome	Dosiserhöhung erwägen
	Chloralhydrat	Additiver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)

Substanz	Interaktion mit	Mechanismus	Handlungsempfehlung
Methadon	Clarithromycin	Erhöhte Methadonkonzentration durch CYP3A4-Inhibition mit dem Risiko für Herzrhythmusstörungen	Überwachung des QT-Intervalls
	Erythromycin		
	Fentanyl	Additiver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)
	Fluconazol	Erhöhte Methadonkonzentration durch CYP3A4-Inhibition mit dem Risiko für Herzrhythmusstörungen	Überwachung des QT-Intervalls
	Ketamin	Additiver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)
	Metronidazol	Erhöhte Methadonkonzentration durch CYP3A4-Inhibition mit dem Risiko für Herzrhythmusstörungen	Überwachung des QT-Intervalls

	Midazolam	Additiver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)
	Morphin		
	Phenobarbital	Verringerte Plasmahalbwertszeit von Methadon durch CYP3A4-Induktion, dadurch Entzugssymptome	Dosiserhöhung erwägen
	Piritramid	Additiver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)
	Prednisolon	Verringerte Plasmahalbwertszeit von Methadon durch CYP3A4-Induktion, dadurch Entzugssymptome	Dosiserhöhung erwägen

Substanz	Interaktion mit	Mechanismus	Handlungsempfehlung
Methadon	Sufentanil	Additiver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)
	Tramadol	Erhöhte Tramadolspiegel durch CYP2D6-Inhibition, dadurch Verringerung der Krampfschwelle und Gefahr des Serotoninsyndroms	Vermeidung bei bekannter Epilepsie, Überwachung auf Serotoninsyndrom
	Voriconazol	Erhöhte Konzentration von Methadon durch Hemmung von CYP3A4, CYP2C9 und CYP2C19, additive QT-Verlängerung	Überwachung des QT-Intervalls, Dosisreduktion erwägen
Midazolam	Coffeincitrat	Abschwächung des sedierenden Effekts von Midazolam	Überwachung der Sedierung, Dosiserhöhung von Midazolam erwägen
	Chloralhydrat	Additiver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)

	Clarithromycin	Erhöhung der MidazolamkonzentraTon durch CYP3A4-Hemmung	Verlängerte Sedierungsdauer beachten
	Erythromycin		
	Fentanyl	AddiTver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)
	Fluconazol	Erhöhung der MidazolamkonzentraTon durch CYP3A4-Hemmung	Verlängerte Sedierungsdauer beachten
	Methadon	AddiTver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)
	Morphin		
	Phenobarbital		

Substanz	Interaktion mit	Mechanismus	Handlungsempfehlung
Midazolam	Ranitidin	Bei oraler Aufnahme erhöhte Bioverfügbarkeit durch erhöhten pH im Magen	Dosisanpassung, auf intravenöse Anwendung umstellen
	Sufentanil	AddiTver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)
	Voriconazol	Verstärkung der psychomotorischen Effekte von Midazolam	DosisredukTon erwägen
Morphin	Chloralhydrat	AddiTver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)
	Clarithromycin	Erhöhung der MorphinkonzentraTon durch CYP3A4-Hemmung	Überwachung, insbesondere hinsichtlich Atemdepression

	Erythromycin	Erhöhung der MorphinkonzentraTon durch CYP3A4-Hemmung	Überwachung, insbesondere hinsichtlich Atemdepression
	Fentanyl	AddiTver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)
	Furosemid	Reduzierter diureTscher Effekt durch morphingetriggerte ADH-Ausschüjung	Dosis des DiureTkums erhöhen
	HydrochloroTazid		
	Ketamin	AddiTver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)
	Methadon		
	Midazolam		
	Phenobarbital		

Substanz	Interaktion mit	Mechanismus	Handlungsempfehlung
Morphin	Piritramid	AddiTver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)
	Spirolacton	Reduzierter diureTscher Effekt durch morphingetriggerte ADH-Ausschüjung	Dosis des DiureTkums erhöhen
	Sufentanil	AddiTver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)

	Tramadol		
Phenobarbital	Betametason	Dauerbehandlung mit Phenobarbital bewirkt eine Reduktion von Corticosteroidspiegeln	Dosiserhöhung bei verringertem Effekt
	Chloralhydrat	Additiver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)
	Clarithromycin	Verringerung der Plasmahalbwertszeit von Clarithromycin durch CYP3A4-Induktion	Dosisanpassung erwägen
	Fentanyl	Additiver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)
	Fluconazol	Verlängerung der Plasmahalbwertszeit von Phenobarbital durch CYP2C19-Inhibition	Dosisreduktion erwägen, CYP2C19-Inhibition durch Fluconazol kann bis zu 5 Tagen anhalten
	Hydrocortison	Dauerbehandlung mit Phenobarbital bewirkt eine Reduktion von Corticosteroidspiegeln	Dosiserhöhung bei verringertem Effekt
	Methadon	Additiver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)

Substanz	Interaktion mit	Mechanismus	Handlungsempfehlung
Phenobarbital	Metronidazol	Verringerung der Plasmahalbwertszeit von Metronidazol durch CYP3A4induktion	Dosisanpassung erwägen
	Midazolam	Additiver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)

	Morphin		
	Prednisolon	Dauerbehandlung mit Phenobarbital bewirkt eine Reduktion von Corticosteroidspiegeln	Dosiserhöhung bei verringertem Effekt
	Voriconazol	Signifikante Verringerung der Plasmahalbwertszeit von Voriconazol	Kombination vermeiden
Piritramid	Fentanyl	Additiver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)
	Methadon		
	Morphin		
Sufentanil	Chloralhydrat	Additiver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)
	Fentanyl		
	Methadon		
	Midazolam		
	Morphin		

Substanz	Interaktion mit	Mechanismus	Handlungsempfehlung
Sufentanil	Voricoanzol	Verlängerung der Plasmahalbwertszeit von Sufentanil durch CYP3A4-InhibiTon	DosisredukTon erwägen
Tramadol	Clarithromycin	Erhöhte Tramadolspiegel durch CYP3A4-InhibiTon, dadurch Verringerung der Krampfschwelle und Gefahr des Serotoninsyndroms	Vermeidung bei bekannter Epilepsie, Überwachung auf Serotoninsyndrom
	Erythromycin	Erhöhte Tramadolspiegel durch CYP3A4-InhibiTon, dadurch Verringerung der Krampfschwelle und Gefahr des Serotoninsyndroms	Vermeidung bei bekannter Epilepsie, Überwachung auf Serotoninsyndrom
	Fentanyl	AddiTver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)
	Fluconazol	Erhöhte Tramadolspiegel durch CYP3A4-InhibiTon, dadurch Verringerung der Krampfschwelle und Gefahr des Serotoninsyndroms	Vermeidung bei bekannter Epilepsie, Überwachung auf Serotoninsyndrom
	Ketamin	AddiTver sedierender Effekt	Überwachung von Atemdepression, Sedierung (bei Narkosen erwünschter Effekt)
Dobutamin	Keine		
Dopamin	Keine		
Epinephrin	Keine		
Milrinon	Keine		
Norepinephrin	Keine		
Betametason	Phenobarbital	Dauerbehandlung mit Phenobarbital bewirkt eine RedukTon von CorTcosteroidspiegeln	Dosiserhöhung bei vermindertem Effekt

--	--	--	--

Substanz	Interaktion mit	Mechanismus	Handlungsempfehlung
Bosentan	Clarithromycin	Ansteg der Bosentankonzentration durch CYP3A4-Inhibition	Überwachung bezüglich unerwünschter Effekte durch Bosentan, wie beispielsweise Hypotension
	Erythromycin		
	Fluconazol		
	Methadon	Verringerte Plasmahalbwertszeit von Methadon durch CYP3A4-Induktion, dadurch Entzugssymptome	Dosiserhöhung erwägen
	Sildenafil	Schwere Hypotension	Überwachung des Blutdrucks, Dosisreduktion erwägen
Budesonid	Clarithromycin	Verlängerung der Plasmahalbwertszeit von Budesonid durch CYP3A4-Inhibition	Dosisreduktion erwägen
	Erythromycin	Verlängerung der Plasmahalbwertszeit von Budesonid durch CYP3A4-Inhibition	Dosisreduktion erwägen
Coffeincitrat	Midazolam	Abschwächung des sedierenden Effekts von Midazolam	Überwachung der Sedierung, Dosiserhöhung erwägen
Erythropeln	Keine		
Ferrum III	Keine		

Furosemid	Chloralhydrat	Einzelne Berichte über Kardiotoxizität	Alternatives Hypnotikum erwägen
	Gentamicin	Additive Nephrotoxizität und Ototoxizität	Nierenfunktion überwachen

Substanz	Interaktion mit	Mechanismus	Handlungsempfehlung
Furosemid	Hydrocortison	Kypokaliämie durch kombinierten kaliuretischen und mineralokortikoiden Effekt	Wechsel auf ein Corticoid mit geringerer mineralokortikoider Wirkung wie beispielsweise Prednisolon
	Ibuprofen	Verringerter diuretischer Effekt durch Verringerung der GFR durch Ibuprofen	Nierenfunktion überwachen
	Indomethacin	Verringerter diuretischer Effekt durch Verringerung der GFR durch Indomethacin	Nierenfunktion überwachen
	Morphin	Reduzierter diuretischer Effekt durch morphingetriggerte ADH-Ausschüttung	Dosis des Diuretikums erhöhen
	Sildenafil	Ototoxizität	Diagnostik hinsichtlich Hörverlust
	Tobramycin	Additive Nephrotoxizität und Ototoxizität	Nierenfunktion überwachen
Hydrochlorothiazid	Furosemid	Verstärkter diuretischer Effekt, verstärkter Elektrolytverlust	Diurese überwachen, in bestimmten Situationen erwünschter Effekt
	Hydrocortison	Kypokaliämie durch kombinierten kaliuretischen und mineralokortikoiden Effekt	Wechsel auf ein Corticoid mit geringerer mineralokortikoider Wirkung wie beispielsweise Prednisolon
	Ibuprofen	Verringerter diuretischer Effekt durch Verringerung der GFR durch Ibuprofen	Nierenfunktion überwachen

	Indomethacin	Verringerter diuretischer Effekt durch Verringerung der GFR durch Indomethacin	Nierenfunktion überwachen
	Morphin	Reduzierter diuretischer Effekt durch morphintriggernde ADH-Ausschüttung	Dosis des Diuretikums erhöhen

Substanz	Interaktion mit	Mechanismus	Handlungsempfehlung
Hydrochlorothiazid	Prednisolon	Hypokaliämie durch kombinierten kaliuretischen und mineralokortikoiden Effekt	Überwachung des Kaliumspiegels
Hydrocortison	Furosemid	Hypokaliämie durch kombinierten kaliuretischen und mineralokortikoiden Effekt	Wechsel auf ein Corticoid mit geringerer mineralokortikoider Wirkung wie beispielsweise Prednisolon
	Hydrochlorothiazid		
	Phenobarbital	Dauerbehandlung mit Phenobarbital bewirkt eine Reduktion von Corticosteroidspiegeln	Dosiserhöhung bei verringertem Effekt
Ibuprofen	Hydrochlorothiazid	Verringerter diuretischer Effekt durch Verringerung der GFR durch Ibuprofen	Nierenfunktion überwachen
	Furosemid		
	Spirolacton		

Indomethacin	Gentamicin	Erhöhung der Konzentration von Gentamicin durch Reduktion der renalen Elimination aufgrund Verringerung der GFR durch Indomethacin	Gentamicinspiegel für mehrere Tage nach Ansetzung oder Absetzung von Indomethacin kontrollieren, Nierenfunktion überwachen
	Hydrochlorothiazid	Verringerter diuretischer Effekt durch Verringerung der GFR durch Ibuprofen	Nierenfunktion überwachen
	Furosemid		
	Spirolacton		

Substanz	Interaktion mit	Mechanismus	Handlungsempfehlung
Indomethacin	Tobramycin	Erhöhung der Konzentration von Tobramycin durch Reduktion der renalen Elimination aufgrund Verringerung der GFR durch Indomethacin	Tobramycinspiegel für mehrere Tage nach Ansetzung oder Absetzung von Indomethacin kontrollieren, Nierenfunktion überwachen
Prednisolon	Clarithromycin	Erhöhte Prednisolonkonzentration durch CYP3A4-Inhibition	Dosisreduktion erwägen
	Fluconazol		
	Hydrochlorothiazid	Kypokaliämie durch kombinierten kaliuretischen und mineralokortikoiden Effekt	Überwachung des Kaliumspiegels

	Methadon	Verringerte MethadonkonzentraTon durch IndukTon von CYP3A4 und dadurch EntzugssymptomaTk	Dosiserhöhung von Methadon
Prostacyclin	Keine		
Prostaglandin E1	Keine		
Ranildin	Fentanyl	Erhöhte FentanylkonzentraTon durch CYP3A4-InhibiTon	DosisredukTon erwägen
	Midazolam		
Sildenafil	Bosentan	Schwere Hypotension	Überwachung des Blutdrucks, DosisredukTon erwägen
	Clarithromycin		DosisredukTon erwägen
Substanz	Interaktion mit	Mechanismus	Handlungsempfehlung
Sildenafil	Erythromcin	Erhöhung der SildenafilkonzentraTon durch CYP3A4-InhibiTon, dadurch Hypotension	
	Fluconazol		
	Furosemid	AddiVe Ototoxizität	Auf Gehörverlust überwachen
	Voriconazol	Erhöhung der SildenafilkonzentraTon durch CYP3A4-InhibiTon, dadurch Hypotension	DosisredukTon erwägen

Spironolacton	Ibuprofen	Verringerter diuretischer Effekt durch Verringerung der GFR durch Ibuprofen	Nierenfunktion überwachen
	Indomethacin		
	Morphin	Reduzierter diuretischer Effekt durch morphintriggernde ADH-Ausschüttung	Dosis des Diuretikums erhöhen

4.4. Tabelle 3: Mögliche intravenöse Inkompatibilitäten

Substanz	Anzahl an Inkompatibilitäten	Inkompatibilität mit
Aciclovir	5	Caspofungin Dobutamin Dopamin Meropenem Morphin
Ampicillin	11	Caspofungin Dopamin Epinephrin Erythromycin Fluconazol Gentamicin Hydrocortison Norepinephrin Ranidine Tobramycin Vancomycin
Cefotaxim	4	Erythromycin Fluconazol Norepinephrin Tobramycin
Ceftazidim	5	Caspofungin Fluconazol Gentamicin Tobramycin Vancomycin
Erythromycin	2	Cefotaxim Tobramycin

Gentamicin	5	Ampicillin Ceeazidim Dopamin Furosemid Indomethacin
Meropenem	1	Aciclovir
Metronidazol	2	Dopamin Hydrocordson
Tobramycin	5	Ampicillin Cefotaxim Ceeazidim Dopamin Erythromycin
Vancomycin	5	Cefotaxim Ceeazidim Hydrochlorothiazid Hydrocordson Phenobarbital
Caspofungin	4	Aciclovir Ampicillin Ceeazidim Furosemid
Fluconazol	5	Ampicillin Cefotaxim Ceeazidim Erythromycin Furosemid
Methadon	2	Hydrochlorothiazid Phenobarbital
Midazolam	1	Raniddin
Morphin	4	Aciclovir Furosemid Hydrochlorothiazid Phenobarbital

Phenobarbital	7	Erythromycin Hydrocortison Methadon Morphin Norepinephrin Raniddin Voriconazol
Dobutamin	3	Aciclovir Furosemid Indomethacin

Dopamin	5	Aciclovir Furosemid Indomethacin Metronidazol Tobramycin
Epinephrin	2	Furosemid Norepinephrin
Milrinon	1	Furosemid
Norepinephrin	5	Cefotaxim Epinephrin Furosemid Hydrochlorothiazid Phenobarbital
Furosemid	9	Caspofungin Dobutamin Dopamin Epinephrin Fluconazol Gentamicin Milrinon Morphin Norepinephrin

Indomethacin	4	Dobutamin Dopamin Gentamicin Tobramycin
RaniDdin	2	Midazolam Phenobarbital

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnten Arzneimittelwechselwirkungen von regelmäßig auf der neonatologischen Intensivstation der Uniklinik Köln verwendeten Arzneistoffen identifiziert werden. Da nicht alle möglichen Kombinationen im klinischen Geschehen tatsächlich auftreten werden und nur ein eher geringer Anteil, der Wechselwirkungen als moderat oder schwerwiegend klassifiziert wurde, erscheinen nur wenige der gefundenen Wechselwirkungen klinisch relevant.³⁶

Das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen als Folge von Arzneimittelwechselwirkungen ist insbesondere in der Intensivmedizin relevant. Darüber hinaus können Entzündungsprozesse zur Hemmung von Enzymen des CYP-Systems führen und somit ebenfalls zu DDIs beitragen, insbesondere da systemische Inflammation auf Intensivstationen häufig beobachtet werden kann.³⁷

Ein Therapeutisches Drug Monitoring zur Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen ist in der betroffenen Population allerdings nur eingeschränkt verfügbar. Die Gründe dafür sind das geringe Geburtsgewicht und die daraus folgende eingeschränkte Verfügbarkeit von Blutproben. Darüber hinaus ist nicht für alle Arzneistoffe routinemäßig ein TDM verfügbar, bzw. erforderlich. So ist beispielsweise an der Uniklinik Köln lediglich für elf Substanzen aus unserem

Kollektiv ein TDM verfügbar: Gentamicin, Tobramycin, Vancomycin, Fluconazol, Voriconazol, Ceftazidim, Meropenem, Ampicillin, Spironolacton, Hydrochlorothiazid und Phenobarbital. Ein ausgeprägtes Wechselwirkungspotential besitzt Phenobarbital. Dieses als Sedativum und Antiepileptikum indizierte Medikament ist kontraindiziert in Kombination mit Voriconazol, da die durch Phenobarbital verursachte Enzyminduktion zu einer starken Verringerung der Wirkstoffkonzentration von Voriconazol führen kann. Bei dieser klinisch relevanten Kombination wird routinemäßig an der Uniklinik Köln eine Wirkspiegelbestimmung durchgeführt. Zur Vermeidung derartiger Interaktionen ist die Kenntnis der möglichen Wechselwirkungen für den behandelnden Intensivmediziner von Bedeutung. Daten im neonatologischen Bereich sind nur eingeschränkt verfügbar, und vorhandene Informationen aus der Pharmakotherapie erwachsener Patienten können nicht bedenkenlos auf den pädiatrischen und neonatologischen Patientenstamm übertragen werden.³⁸ Reifungsbedingte Unterschiede in Wirkung und Toxizität und altersabhängige Veränderungen von Pharmakokinetik, Pharmakodynamik können die genannte Population sogar einem erhöhten Risiko aussetzen, da Wechselwirkungen durch Hemmung oder Induktion von Enzymen kombiniert mit deren Reifungsprozessen unerwartete und sich ständig verändernde Schwankungen von Halbwertszeiten in Neugeborenen bedingen können. Kritisch kranke Patienten auf Intensivstationen erhalten Vielzahl von Arzneistoffen und das Wechselwirkungspotential ist in vielen Fällen unbekannt. Der neonatologische Patient auf der NICU mit häufig schwerwiegenden Grunderkrankungen würde von einer Optimierung der Pharmakotherapie auf der Grundlage einer Vorhersage für ein potentielles Wechselwirkungspotential der regulär verwendeten Arzneistoffe profitieren. Daraus mag abgeleitet werden, dass es für eine effektive und sichere Therapieplanung notwendig ist, relevante Interaktionspotentiale zu kennen und Handlungsempfehlungen auszusprechen. Hier findet sich die Rolle der VIT in der

klinischen Praxis. In bestimmten Fällen ist manchmal eine Kombination von Arzneistoffen mit beschriebenen Interaktionspotential unter Risiko-Nutzen-Abwägung notwendig, denn bei bestimmten Erkrankungen stehen nur bedingt Alternativtherapien zu Verfügung. Beispielsweise kann der Einsatz von Reserveantibiotika bei multiresistenten Keimen unverzichtbar sein. Für die klinische Entscheidungsfindung in einem derartigen Fall wurde in dieser Arbeit die *Visual Interaction Triangle* entwickelt, mit deren Hilfe Kliniker das Wechselwirkungspotential einfach und schnell erkennen können. Zusätzlich wurden Tabellen entworfen, die Informationen über die möglichen Effekte und deren Bekämpfung bereithalten.

Eine Herausforderung in der Behandlung Neugeborener stellen die reifungsbedingten Veränderungen des Organismus und damit der Pharmakokinetik dar. Der Wasseranteil an der Körperzusammensetzung ist in dieser Population höher als bei Erwachsenen und älteren Kindern. Ein höheres apparentes Verteilungsvolumen für wasserlösliche Substanzen, wie beispielsweise für das Antibiotikum Gentamicin führt dann möglicherweise zu einer verminderten Exposition verbunden mit Wirkverlusten. Fettlösliche Substanzen hingegen besitzen ein vermindertes Verteilungsvolumen, die Exposition kann dadurch erhöht sein. Die Plasmaproteinbindung von Medikamenten ist in Neugeborenen in aller Regel herabgesetzt, wodurch der freie und somit bioverfügbare Anteil einer Substanz mit ansonsten starker Proteinbindung erhöht sein kann. Dieser Effekt kann bei bestimmten Vorerkrankungen, wie etwa einer Leberinsuffizienz zu einer Verringerung der Konzentration von Plasmaproteinen führen und somit die freie Konzentration weiter erhöhen. Die zuvor beschriebenen Interaktionen durch kompetitive Verdrängung aus einer Proteinbindungsstelle können somit noch weiter verstärkt werden.² Ebenso beeinflusst die bei Früh- und Neugeborenen noch unreife Fähigkeit zur Verstoffwechslung in der Leber und

Arzneistoffelimination über die Nieren die Elimination der Pharmaka. Die Arzneistoffkonzentrationen und damit die Exposition mit dem Pharmakon, aber auch mit aktiven Metaboliten kann dadurch erhöht werden.³¹ Während der kindlichen Entwicklung kommt es zu starken Änderungsprozessen in der Ausprägung des CYP450-Enzymsystems. So kommt es reifungsabhängig etwa zu einer fünffachen Steigerung der Aktivität von CYP3A4/5 innerhalb der ersten drei Monate.³²

Ein Reifungsprozess der Niere ist die aktive Nephrogenese, welche etwa um die 36. Schwangerschaftswoche beendet ist. Bei Frühgeborenen, welche definitionsgemäß vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren werden, können somit noch während der intensivmedizinischen Therapie Organbildungsprozesse ablaufen.⁴ Die weitere Steigerung der GFR nach der Nephrogenese erfolgt beim Neugeborenen vor allem über die Steigerung des renalen Blutflusses, welcher von der allgemeinen Kreislauffunktion abhängt und somit Schwankungen unterliegt, welche nicht zuletzt durch die Grunderkrankung und kreislaufwirksame Therapie beeinflusst werden. So wurde beispielsweise beschrieben, dass perinatale Asphyxie mit einer etwa halbierten GFR verglichen mit dem Altersdurchschnitt einhergehen kann.³² Ebenso sind tubuläre Sekretionsmechanismen bei der Geburt noch nicht voll ausgeprägt.³² Die Berechnung einer effektiven Dosierung in der Neonatologie ist eine Herausforderung, um eine wirksame Therapie unter Vermeidung von Überdosierungen zu ermöglichen.³² In vielen Fällen werden Formeln verwendet, die die Körpergröße, das Körpergewicht, sowie die Körperoberfläche als Parameter einsetzen und diese in ein Verhältnis zur Dosierung bei Erwachsenen setzen, wobei hier Abweichungen beispielsweise durch Ödeme und Aszites auftreten können. Zur Ermittlung der optimalen Dosierungsintervalle können GFR-Schätzungen hinsichtlich der Elimination vorgenommen werden und besonders Spiegelbestimmungen im Sinne eines bioanalytischen TDM sind hilfreich.³²

Aufgrund der oben beschriebenen rapiden reifungsabhängigen Veränderungen der Pharmakokinetik ist die regelmäßige Reevaluation des Dosierungsregimes von klinischer Bedeutung.

Die Notwendigkeit der Implementierung von routinemäßigen Kontrollmaßnahmen bezüglich Wechselwirkungen in der Intensivmedizin wurde in verschiedenen Publikationen dargestellt.⁵ So evaluierten beispielsweise Rivkin et al⁵ die Auswirkungen einer klinisch-pharmazeutischen Visite auf das Entstehen signifikanter Wechselwirkungen auf Intensivstationen und die daraus entstehenden Effekte auf Therapiesicherheit und -Effektivität.⁵

Hierbei konnte gezeigt werden, dass ein DDI-Screening zu einer signifikanten Reduktion der Inzidenz von relevanten Wechselwirkungen sowie der Liegedauer bei erwachsenen Patienten führte, ohne Beeinflussung der Mortalität.⁵ Die Relevanz vergleichbarer Maßnahmen lässt sich durch die Erkenntnisse von Feinstein et al stützen. Hier zeigte sich, dass in 49% der Behandlungsfälle an Kinderkrankenhäusern Medikamente in Kombination verabreicht werden, die das Risiko von Wechselwirkungen tragen. Jedoch wurde nicht untersucht, ob und mit welchem Effekt diese tatsächlich auftraten.³⁹

Über 90% der Medikamente auf neonatologischen Intensivstationen werden parenteral verabreicht.²⁰ Hieraus lässt sich ein erhöhtes potentiell Risiko für das Entstehen von Präzipitaten ableiten. Präzipitate im Blutstrom bewirken beispielsweise Hyperkoagulabilität und können in stark kapillarisierten Organsystemen wie Nieren und Lunge durch Embolisation Funktionsstörungen hervorrufen.²² Mit dieser Art der Wechselwirkungen ist ein Risiko verbunden für den intensivmedizinischen Patienten und den neonatologischen im Besonderen.²⁰

²¹ In einigen Fällen kann eine Inkompatibilitätsreaktion visuell bemerkt werden, etwa durch Trübung oder Ausfällung im Infusionssystem, oft bleiben sie jedoch

unentdeckt. Da es eine Vielzahl von Methoden zur Erkennung einer solchen Inkompatibilitätsreaktion gibt, die von der einfachen visuellen Kontrolle einer Lösung bis hin zu massenspektrometrischen Untersuchungen reichen, wobei Temperatur und Konzentration häufig nicht standardisiert sind, sind Daten zu Inkompatibilität häufig inkonsistent.^{23 24} Höpner et al zufolge sind 3,4% der von ihnen untersuchten Arzneimittelkombinationen inkompatibel.²⁰ Um zu vermeiden, dass Präzipitate in die Blutstrombahn gelangen, wurde bereits experimentell mit Filtersystemen im Infusionssystem gearbeitet, wobei diese die Inzidenz von mit Inkompatibilitätsreaktionen assoziierten Ereignissen verringerten, derartige Filtersysteme sind jedoch derzeit nicht flächendeckend verfügbar und werden nicht routinemäßig verwendet.²²

5.1. Limitationen

Limitationen der vorliegenden Arbeit liegen unter anderem darin begründet, dass eine Vielzahl der Arzneistoffen in der Neugeborenentherapie nicht über eine Zulassung für diesen Anwendungsbereich verfügen, sondern im „off-label use“ verwendet werden und es deswegen nur eingeschränkt klinische Untersuchungen zu Sicherheit, Effektivität und richtiger Dosierung existieren.³ Da in unserer Untersuchung lediglich Substanzen auf ihr

Wechselwirkungspotential untersucht wurden, die wenigstens dreimal im Monat auf der NICU der Uniklinik Köln verabreicht wurden, erscheint es möglich, dass seltener eingesetzte Medikamente keine Beachtung fanden. Nicht wegen ihrer geringen Relevanz, sondern wegen der fehlenden Verwendung in unserem Untersuchungszeitraum. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass in anderen intensivmedizinischen Zentren andere Substanzen mit gleicher Indikation gegenüber denen der NICU der Uniklinik Köln bevorzugt werden und

sich somit Art und Häufigkeit der Wechselwirkungen unterscheiden. Unsere Auswahl ist daher nicht allgemeingültig, sondern als zentrumsspezifisch für die NICU der Uniklinik Köln, eines von mehreren Level III Neugeborenenzentren Deutschlands. Trotzdem besteht die Möglichkeit, dass unsere Auswahl inkomplett ist. Um generelle klinische Anwendbarkeit zu erreichen, könnte es somit notwendig sein, dass die VIT um weitere Substanzen bereichert wird. Wie es bereits in vorherigen Untersuchungen auf Basis der Micromedex Datenbank erfolgte, nahmen wir nur Wechselwirkungen auf, die den Dokumentationsstatus „excellent“ (durch kontrollierte Studien klar nachgewiesen), „good“ (dokumentiert, aber nicht durch kontrollierte Studien belegt), oder „fair“ (nicht dokumentiert, aber pharmakologischen Überlegungen zufolge wahrscheinlich) hatten, wohingegen Wechselwirkungen, die nur als „poor“, oder „unlikely“ beschrieben waren ausgeschlossen wurden.³⁹ Dies hatte zum Ziel, nur Wechselwirkungen zu beschreiben, die mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit in klinischen Routinetätigkeit auftreten können. Allerdings besteht die Möglichkeit, dass so Wechselwirkungen keine Beachtung fanden, die zwar auftreten können, aber noch nicht einwandfrei beobachtet und in der Literatur dokumentiert wurden.

5.2. Ausblick

Der exakte Einfluss von DDI-Screening im Allgemeinen und unserer VIT im Besonderen wird in zukünftigen Studien untersucht werden müssen. Die Verwendung der VIT kann und soll nicht die arzneitherapeutischen Visiten, Spiegelbestimmungen und die Zusammenarbeit zwischen ärztlichem Personal und der Krankenhausapotheke in der Optimierung der Pharmakotherapie ersetzen. Eher noch kann die Vielzahl gefundener potentiell schwerwiegender DDI die Bedeutung solcher Maßnahmen nur noch unterstreichen. Trotz dieser

Limitationen dient die VIT als ein hilfreiches Werkzeug für den klinisch tätigen Arzt, sehr schnell einen Überblick über Wechselwirkungen zu erhalten und somit die klinische Entscheidungsfindung in diesem herausfordernden Feld zu unterstützen und zu vereinfachen. Die Kombination aus der VIT zur schnellen Aufdeckung potentieller Wechselwirkungen mit detailliertem Tabellenwerk zur Handlungsempfehlung ist in dieser Form bisher einzigartig.

Referenzen

1. Cuddy PG. Monitoring Drug Therapy in the Intensive Care Unit. *Crit Care Nurs Q*. 2000;22(4):14-22.
2. Shaw K, Manzi, S. . Drug Interactions in Newborns and Children. *Textbook: Neonatal and Pediatric Pharmacology: Therapeutic Principles in Practice*. 2010:948-957.
3. Hsieh EM HC, Clark RH, Laughon MM, Benjamin DK. Medication use in neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol* 2014;31(9):811-821.
4. G H. Neonatalperiode. *Kurzlehrbuch Pädiatrie*. 2012(1):17-42.
5. Rivkin A. Evaluation of the role of the critical care pharmacists in identifying and avoiding or minimizing significant drug-drug interactions in medical intensive care patients. *Journal of Critical Care*. 2011;26:104e101-104e106.
6. Cascorbi I. Arzneimittelinteraktionen. *Deutsches Ärzteblatt*. 2012;33-34:546-554.
7. Robertson S PS. Principles of pharmacology - Drug interactions. *Textbook: Principles of pharmacology*. 2007:229-243.
8. Lin JH YM. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(1):59-98.
9. Tenson T. The mechanism of action of macrolides, lincosamides and streptogramin B reveals the nascent peptide exit path in the ribosome. *J Mol Biol*. 2003;330:1005-1014.
10. Kämmerer W. Klinisch relevante pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen in der Intensivmedizin. *Intensivmedizin*. 2011;48:480-492.
11. Spriet I. Mini-series: II., Clinical aspects. Clinically relevant CYP450-mediated drug interactions in the NICU. *Intensive Care Med*. 2009;35:603-612.
12. C. NKDMVMK. Y-Site Compatibility of Vancomycin and Piperacillin/ Tazobactam at Commonly Utilized Pediatric Concentrations. *Hosp Pharm*. 2013;48(1):44-47.
13. Pacifici GM. Clinical pharmacology of ibuprofen and indomethacin in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Curr Pediatr Rev*. 2014;10(3):216-237.
14. Bagnoli F, Rossetti, A. Treatment of patent ductus arteriosus (PDA) using ibuprofen: renal side-effects in VLBW and ELBW newborns. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2013;23:4.
15. Pacifici GM. Clinical Pharmacology of Furosemide in Neonates: A Review. *Pharmaceuticals*. 2013;6:1094-1129.
16. Clotz MA NM. Clinical uses of fentanyl, sufentanil, and alfentanil. *Clin Pharm*. 1991;10(8):581-593.
17. Product Information: DURAGESIC(R) transdermal system ftsJP, Inc. (per FDA), Titusville, NJ, 2012.
18. Naples J, Hall, M. W. , Tobias, J. D. Sedation with a remifentanyl infusion to facilitate rapid awakening and tracheal extubation in an infant with a potentially compromised airway. *Journal of Pain Research*. 2016;9:871-875.
19. J. K-S. Drug incompatibilities. Problems in the simultaneous administration of drugs in infusions. . *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1993;82:1320-1327.
20. Höpner J-H. Erstellung einer Kompatibilitätstabelle für die intravenöse Pharmakotherapie auf neonatologischen und pädiatrischen Intensivstationen. *Klin Pädiatr*. 2005;217:1-7.
21. Gludovatz P, Pahr C, Pollak A, Hayda M, Kohlhauser-Vollmut CWMBR. Arzneimitteltherapie auf der neonatologischen Intensivstation. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2004;152:194-199.
22. Martin Boehne TJ, Harald Köditz, Kathrin Seidemann, Florian Schmidt, Michaela Abura, Harald Bertram & Michael Sasse In-line filtration minimizes organ dysfunction: New aspects from a prospective, randomized, controlled trial. *BMC pediatrics*. 2013(21).
23. N. HSadSAJJKWLASRD. Compatibility of common IV drugs with 6% hydroxyethyl starch 130/0.42 and 4% gelatin. *Pediatric Anaesthesia*. 2018;28(2).
24. C. NKDMVMK. Y-Site Compatibility of Vancomycin and Piperacillin/Tazobactam at Commonly Utilized Pediatric Concentrations. *Hosp Pharm*. 2013;48(1):44-47.

25. Proost JHaDKM. MW/Pharm, an integrated software package for drug dosage regimen calculation and therapeutic drug monitoring. . *Comput Biol Med.* 1992. ;22(3):155-163.
26. Vinks A, Walson, P. Therapeutic Drug Monitoring. Textbook: Neonatal and pediatric pharmacology: therapeutic principles in practice, 2004
27. Kämmerer W., Klinisch relevante pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen in der Intensivmedizin. *Intensivmed.* 2011;48:480-492.
28. Pauwels WA, K. Therapeutic Drug Monitoring in neonates. *Arch Dis Child* 2016;101:377-381.
29. SA H. American pediatrics: the social dynamic of professionalism. Berkeley: University of californie press. 1988;52:1880-1980.
30. Johnson TN R-HA. Resurgence in the use of physiologically based pharmacokinetic models in
31. pediatric clinical pharmacology: parallel shift in incorporating the knowledge of biological elements and increased applicability to drug development and clinical practice. *Pediatric Anaesthesia.* 2011;21:291-301.
32. TE Y. Therapeutic Drug Monitoring - the appropriate use of drug level measurement in the care of the neonate. *Clin Perinatol.* 2012;39:25-31.
33. Van den Anker JN. Developmental Pharmacokinetics. Textbook: Neonatal and Pediatric Pharmacology: Therapeutic Priciples in Practice 2010.
34. Risha I RD. Evaluation of resources for analyzing drug interactions. *J Med Libr Assoc.* 2016;104(4):290-295.
35. Roblek T VT. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *European Journal of clinical pharmacology.* 2015;71(2):131-142.
36. BY K. Consumer Mobile Apps for Potential Drug-Drug Interaction Check: Systematic Review and Content Analysis Using the Mobile App Rating Scale (MARS). *JMIR Mhealth Uhealth.* 2018;6(3).
37. Pacifici GM. Clinical Pharmacology of Midazolam in Neonates and Children: Effect of Disease - A Review. *International Journal of Pediatrics* 2014:1-20.
38. Morgan ET. Regulation of Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters in Infection, Inflammation, and Cancer. *Drug Metabolism and Disposition.* 2008;36:205-216.
39. Salem F JT, Barter ZE, Leeder JS, Rostami-Hodjegan A. Age related changes in fractional elimination pathways for drugs: assessing the impact of variable ontogeny on metabolic drug-drug interactions. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(8):857-865.
40. Feinstein J. Potential Drug-Drug Interactions in Infant, Child and Adolescent Patients in a Children's Hospital. *Pediatrics.* 2014;135(1):99-108.