

Aus dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung,
Biometrie und Epidemiologie (IBE)
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Univ. Prof. Dr. Ulrich Mansmann

**Arzneimittelbezogene Probleme bei urologischen
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion –
Identifikation und klinisch-pharmazeutische
Betreuung im Klinikalltag**



Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sarah Friederike Seiberth
aus Lörrach

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Joerg Hasford

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Alexander Buchner
PD Dr. med. Michael Schmolke

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: Dr. rer. biol. hum. Dorothea Strobach
Dr. med. Ulf Schönermarck

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 04.03.2021

- Meiner Familie in Dankbarkeit -

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	iv
1 Einleitung	8
1.1 Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion in Deutschland....	8
1.2 Physiologie der Niere	8
1.2.1 Struktur	8
1.2.2 Funktion.....	8
1.3 Parameter zur Bestimmung der Nierenfunktion	9
1.3.1.1 Kreatinin-Clearance und glomeruläre Filtrationsrate....	9
1.3.1.2 Kreatinin	10
1.3.1.3 Cystatin C.....	10
1.3.1.4 Harnstoff	11
1.3.1.5 Elektrolyte und Phosphat	11
1.3.1.6 Albumin im Harn.....	11
1.4 Berechnung der Nierenfunktion	11
1.5 Altersabhängige Veränderung der Nierenfunktion	13
1.6 Akutes Nierenversagen	13
1.7 Chronische Niereninsuffizienz	14
1.8 Bedeutung der Niere für die Arzneimitteltherapie.....	15
1.9 Arzneimittelbezogene Probleme (ABP)	17
1.9.1 Definition	17
1.9.2 Nutzen des Apothekers im interprofessionellen Team zur Lösung von arzneimittelbezogenen Problemen.....	18
1.10 Zielsetzung	19
2 Methoden	20
2.1 Studiendesign und -ablauf.....	20
2.1.1 Phase 1.....	20
2.1.2 Phase 2.....	20
2.1.3 Setting.....	21
2.2 Studienpopulation	22
2.3 Datenerhebung.....	23
2.4 Untersuchungsmethoden.....	23
2.4.1 Nierenfunktion: relative versus absolute eGFR nach CKD-EPI.	23
2.4.2 Identifizierung von ‚Renal Risk Drugs‘	24
2.4.3 Klassifizierung der renalen arzneimittelbezogenen Probleme (rABP).....	24
2.4.4 Umsetzung der pharmazeutischen Empfehlungen.....	27
2.5 Statistische Auswertung	27
2.6 Ethikvotum	27

3 Ergebnisse	28
3.1 Phase 1	28
3.1.1 Studienpopulation	28
3.1.2 Relative versus absolute eGFR	31
3.1.3 ‚Renal Risk Drugs‘	32
3.1.4 Renale arzneimittelbezogene Probleme und Interventionen ...	33
3.2 Phase 2	36
3.2.1 Studienpopulation	36
3.2.2 Relative versus absolute eGFR	40
3.2.3 Renale arzneimittelbezogene Probleme und Interventionen ...	41
3.2.4 Umsetzungsrate: Papier versus digitale Informations- weitergabe	45
3.3 Umgang mit rABP ohne versus mit ‚Renal Pharmacist Consultant Service‘	46
4 Diskussion	48
4.1 Prävalenz einer eingeschränkten Nierenfunktion bei stationärer Aufnahme urologischer Patienten	48
4.2 Relative versus absolute eGFR	50
4.3 Einsatz von ‚Renal Risk Drugs‘ bei eingeschränkter Nierenfunktion	51
4.4 Renale arzneimittelbezogene Probleme bei der stationären Aufnahme	55
4.5 Etablierung eines ‚Renal Pharmacist Consultant Service‘	59
4.5.1 Verordnungsänderungen bei rABP ohne versus mit ‚Renal Pharmacist Consultant Service‘ (RPCS)	60
4.5.2 Papier versus digitale Informationsweitergabe	62
4.6 Stärken und Limitationen	63
4.7 Schlussfolgerung	64
5 Zusammenfassung	66
6 Publikationsliste	69
7 Literaturverzeichnis	72
8 Anhang	77
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	80
Eidesstattliche Versicherung	82
Danksagung	83

Abkürzungsverzeichnis

ABP	Arzneimittelbezogene Probleme
AKI	<i>Acute kidney injury</i> ; Akutes Nierenversagen
AM	Arzneimittel
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
AS	Arzneistoff
ATC	<i>Anatomic therapeutic chemical (classification)</i> ; Anatomische-Therapeutische-Chemische (Klassifikation)
BMI	<i>Body mass index</i>
CK	<i>Creatine kinase</i> ; Kreatinkinase
CKD	<i>Chronic kidney disease</i> ; Chronische Niereninsuffizienz
CKD-EPI	<i>Chronic kidney disease epidemiology collaboration</i>
CG	Cockcroft-Gault
cm	Zentimeter
CPOE	Computerized physician order entry
dl	Deziliter
eGFR	<i>Estimated glomerular filtration rate</i> ; geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
eGFR _{abs}	absolute eGFR
eGFR _{rel}	relative eGFR
GFR	<i>glomerular filtration rate</i> ; glomeruläre Filtrationsrate
IDMS	<i>Isotope Dilution Mass Spectrometry</i>
KAS	Klinischen Arbeitsplatzsystem
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcome Initiative</i>
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
KreaCl	Kreatinin-Clearance
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
mGFR	<i>measured GFR</i> ; gemessene GFR
min	Minute
ml	Milliliter
NI	Niereninsuffizienz
NiFu	Nierenfunktion
NMH	Niedermolekulares Heparin
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
PCNE	<i>Pharmaceutical Care Network Europe</i>
PhAMA	Pharmazeutische Arzneimittelanamnese

rABP	Renale arzneimittelbezogene Probleme
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RPCS	<i>Renal Pharmacist Consultant Service</i>
RRD	<i>Renal risk drugs</i> ; nierenkritische Arzneimittel
TMD	Tagesmaximaldosis
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

Vorbemerkungen

In der vorliegenden Arbeit wird auf die gleichzeitige Verwendung von männlicher und weiblicher Sprachform verzichtet. Gemeint sind aber stets beide Geschlechter, z.B. Patienten und Patientinnen.

Die eingefügten Graphiken wurden mit Microsoft Excel® 2016 (Seattle, WA, USA), Adobe Illustrator CC® 2017 (21.0.0 ©1987-2016 Adobe) oder draw.io (12.4.9 ©2005-2020 JGraph Ltd.) erstellt.

Abstract

Einleitung

Etwa 2-7% der Erwachsenen in Deutschland haben eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer $eGFR_{rel} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Dies bleibt jedoch oft unentdeckt und die Überprüfung sowie Anpassung der Medikation fehlt. Zusätzlich wird meist anstelle der für die Dosierung von Arzneimitteln zu berücksichtigenden absoluten $eGFR$ ($eGFR_{abs}$) die relative $eGFR$ ($eGFR_{rel}$) verwendet. In der vorliegenden Doktorarbeit wurde der Anteil der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bei Aufnahme auf urologische Stationen eines Universitätsklinikums und die korrekte Anpassung der Arzneimitteltherapie an die Nierenfunktion unter Anwendung der hierfür zutreffenden $eGFR_{abs}$ untersucht. Darüber hinaus wurde die Implementierung eines ‚Renal Pharmacist Consultant Service‘ (RPCS) mit Fokus auf Identifikation und Kommunikation von renalen arzneimittelbezogenen Problemen (rABP) evaluiert und auf seine Effektivität getestet.

Methoden

Retrospektiv wurden über einen sechsmonatigen Zeitraum (Phase 1; Juli bis Dezember 2016) Nierenfunktion nach CKD-EPI-Formel, Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht von urologischen Patienten, die bei stationärer Aufnahme eine pharmazeutische Arzneimittelanamnese (PhAMA) erhalten hatten, erfasst. Die relative $eGFR$ [ml/min/1,73 m^2] wurde in die absolute $eGFR$ [ml/min] umgerechnet und der Anteil der Patienten in unterschiedlichen $eGFR$ -Kategorien (< 15 , $15-29$, $30-44$, $45-59$, ≥ 60) bestimmt. Bei Patienten mit einer $eGFR_{abs}$ von $15-59 \text{ ml/min}$ und ≥ 1 Arzneistoff (AS) wurde die Medikation auf ‚Renal Risk Drugs‘ (RRD) und renale arzneimittelbezogene Probleme (rABP) überprüft. Die identifizierten rABP wurden anhand einer in Anlehnung an die ‚PCNE Classification V8.02‘ entwickelten Einteilung kategorisiert. In einer zweiten Studienphase (Phase 2; Juli 2017 bis Januar 2018) wurde für urologische Patienten mit einer $eGFR_{abs}$ $15-59 \text{ ml/min}$, PhAMA und ≥ 1 AS bei stationärer Aufnahme ein RPCS eingeführt und evaluiert. Dabei wurden die identifizierten rABP dem Stationsarzt schriftlich übermittelt (Phase 2.1: 3 Monate als Papierform in der Patientenkurve; Phase 2.2: 3 Monate als pdf-Dokument im SAP-i.s.h.med und E-Mail Hinweis; separiert durch 1 Monat Interventionspause). Zur Evaluation der Effektivität der beiden Kommunikationswege sowie der Implementierung eines RPCS wurden die Änderungen der stationären Arzneimittelverordnung bei Vorliegen von rABP erfasst.

Ergebnisse

Phase 1: Von 1320 Patienten wiesen bei Aufnahme 270 (21%) eine $eGFR_{rel}$ von

15-59 ml/min/1,73 m² auf. Nach Umrechnung entsprach dies bei 203 (15%) Patienten einer eGFR_{abs} von 15-59 ml/min, 190 (14%) Patienten erhielten ≥ 1 Arzneistoff. Von 1209 bei stationärer Aufnahme eingenommenen Arzneimitteln wurden 660 (55%) als RRD eingestuft. Bei 115 von 190 (61%) Patienten wurde ≥ 1 rABP identifiziert (Median 2 rABP pro Patient, 0-10), dies betraf 264 (22%) der bei Aufnahme eingenommenen Arzneimittel.

Phase 2: Von 1648 Patienten wiesen 318 (19%) eine eGFR_{rel} von 15-59 ml/min/1,73 m² auf. Nach Umrechnung entsprach dies bei 246 (15%) einer eGFR_{abs} von 15-59 ml/min, wovon 234 (14%) ≥ 1 Arzneistoff bei Aufnahme einnahmen. Insgesamt wurden für 63 von 234 (27%) Patienten (Phase 2.1: 35; Phase 2.2: 28) schriftliche Konsile mit einem oder mehreren potentiellen und/oder manifesten rABP den Stationsärzten übermittelt. Die Umsetzung von pharmazeutischen Empfehlungen zu 53 manifesten rABP wurde überprüft: 29 von 53 (55%) Verschreibungen mit rABP wurden nach dem Konsil durch den Stationsarzt geändert (Phase 2.1: 20/32 (63%); Phase 2.2: 9/21 (43%)). Der Unterschied zwischen den zwei Phasen der Informationsweitergaben war nicht signifikant. Im Vergleich zur sechsmonatigen, retrospektiven Phase 1 ohne RPCS (Änderung der Verordnung bei 21/76, 28%) resultierte die Einführung des RPCS (Änderung der Verordnung bei 29/53, 55%) in einer signifikanten Verbesserung der Verordnungsänderung um 27%.

Diskussion

Eine eingeschränkte Nierenfunktion und renale ABP sind verbreitete Risikofaktoren für die stationäre Arzneimitteltherapiesicherheit von urologischen Patienten. Beträchtliche Verschiebungen der eGFR-Kategorien wurden bei korrekter Verwendung der eGFR_{abs} zur Arzneimittelanpassung gesehen. Es ist wichtig, Patienten mit Niereninsuffizienz (NI) bei stationärer Aufnahme auf rABP zu überprüfen und die korrekte patientenindividuelle Bestimmung der Nierenfunktion in der Therapieentscheidung mit einfließen zu lassen. Durch einen RPCS konnten Patienten mit NI identifiziert und die rABP den Stationsärzten als schriftliches Konsil übermittelt werden. Durch das Einführen des RPCS (Phase 2) konnten signifikant mehr manifeste rABP während des stationären Aufenthaltes durch den Stationsarzt gelöst werden, als selbständig durch den Arzt in der retrospektiven Phase 1 erkannt wurden.

1 Einleitung

1.1 Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion in Deutschland

In der Studie zur ‚Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)‘ wurde eine repräsentative Schätzung der Häufigkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion (NiFu) vorgenommen. Die Ergebnisse zeigen, dass je nach verwendeter mathematischer Schätzformel in Deutschland 2-7% der Bevölkerung im Alter zwischen 18 und 79 Jahren eine relative glomeruläre Filtrationsrate ($eGFR_{rel}$) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ aufweisen, die als eingeschränkte Nierenfunktion definiert ist [1,2]. Etwa 72% der betroffenen Patienten war diese Einschränkung nicht bekannt und nur Zweidrittel der Patienten mit Kenntnis über ihre Niereninsuffizienz (NI) waren diesbezüglich in ärztlicher Behandlung [1]. Mit zunehmendem Alter stieg die Prävalenz einer eingeschränkten NiFu auf 15-25% bei Patienten über 60 Jahren [2]. Als Einflussfaktoren, die die Wahrscheinlichkeit einer eingeschränkten NiFu erhöhen, werden Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie oder koronare Herzkrankheit (KHK) genannt [1,3,4].

Für stationäre Patienten wird allgemein eine Prävalenz einer Niereninsuffizienz von etwa 20-25% angegeben [3,5,6], wobei Unterschiede zwischen den Fachrichtungen wenig untersucht sind.

1.2 Physiologie der Niere

1.2.1 Struktur

Die Niere besteht bei einem gesunden Menschen aus zwei Organen, die aus ca. einer Millionen Nephronen aufgebaut sind. Jedes Nephron besteht aus einem Glomerulum sowie einem Tubulussystem. Die Glomeruli übernehmen die Filtrationsaufgabe und filtrieren ca. 150 l Plasmaflüssigkeit (Primärharn) am Tag. Das Tubulussystem, das je Nephron aus proximalem Tubulus, Henle-Schleife und distalem Tubulus besteht und im Sammelrohr endet, sorgt für die Rückresorption von Wasser und darin gelösten Substanzen sowie für die aktive Sekretion von Stoffen, wodurch der Urin erzeugt wird. [7]

1.2.2 Funktion

Die wichtigste Aufgabe der Niere ist die Ausscheidung von überflüssigen oder schädlichen harnpflichtigen endogene oder exogen zugeführten Substanzen, darunter Arzneistoffe, Giftstoffe und andere Xenobiotika. Des Weiteren reguliert die Niere den Elektrolyt- und Wasserhaushalt sowie den Säure-Base-Haushalt. Sie ist

zudem für den Metabolismus von Vitamin D (Colecalciferol) verantwortlich und hat darüber einen direkten Einfluss auf die Plasmakonzentrationen von Calcium und Phosphat. Colecalciferol wird in der Leber zu Calcidiol (25-(OH)-D) und anschließend unter anderem in der Niere zum aktiven Metaboliten Calcitriol (1,25-(OH)₂-D) umgewandelt (Abbildung 1) [8]. Über Synthese und Sekretion von Renin/Postaglandinen bzw. Erythropoetin beeinflusst die Niere den Blutdruck sowie die Erythropoese [7].

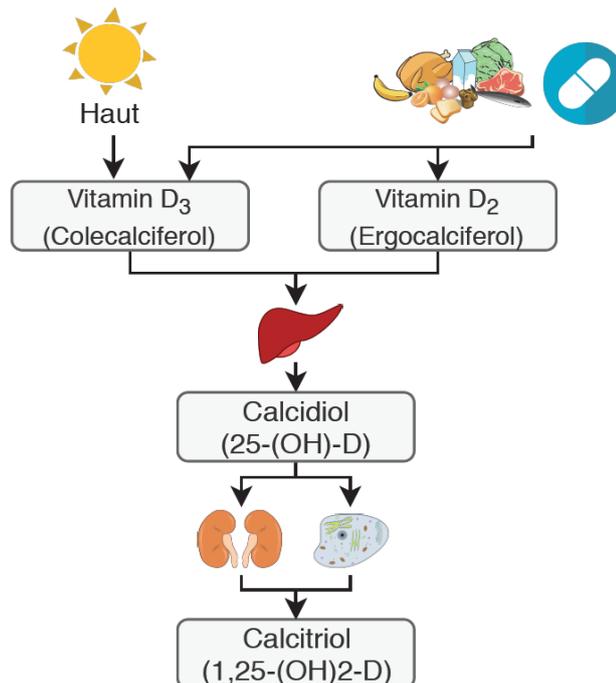


Abbildung 1 Schema der Metabolisierung von Vitamin D (Colecalciferol) zur aktiven Form Calcitriol.

1.3 Parameter zur Bestimmung der Nierenfunktion

Um die Nierenleistung eines Patienten zu überprüfen, werden im klinischen Alltag verschiedene endogene Marker aus dem Blutserum oder Harn bestimmt, die im Folgenden beschrieben werden. Hieraus können u.a. als Maß für die Nierenfunktion die Kreatinin-Clearance oder die glomeruläre Filtrationsrate ermittelt werden.

1.3.1.1 Kreatinin-Clearance und glomeruläre Filtrationsrate

Die Nierenfunktion bzw. Ausscheidungsleistung der Niere wird als Kreatinin-Clearance (KreaCl) oder glomeruläre Filtrationsrate (GFR) beschrieben und hat die Einheit ml/min. Die GFR ist das pro Zeiteinheit von den Glomeruli der Nieren filtrierte Blut. Die KreaCl bezieht sich auf die Ausscheidung von Kreatinin durch die Nieren und entspricht dem Anteil von Kreatinin, der durch die Glomeruli filtrierte wird (=GFR), plus dem Anteil von Kreatinin, der durch aktive tubuläre Sekretion

ausgeschieden wird [9]. Physiologisch betrachtet übersteigt die KreaCl die GFR. Diese beiden Größen werden aber oft aus praktischen Gründen im klinischen Alltag gleichgesetzt. Die jeweilige Abschätzung der KreaCl und GFR über die mathematischen Schätzformeln wird unter ‚1.4 Berechnung der Nierenfunktion‘ dargestellt.

1.3.1.2 Kreatinin

Kreatinin ist das Abbauprodukt von Kreatin, das als Energieüberträger im Muskel fungiert, und wird im Normalfall durch Filtration über die Niere ausgeschieden. Durch das Messen des Serumkreatinins kann im klinischen Alltag mit Hilfe von Formeln die Nierenfunktion geschätzt werden. Das Serumkreatinin stellt jedoch keine ideale Bezugsgröße dar. So ist ein Anstieg des Serumkreatinins erst nach einer beträchtlichen Abnahme der glomerulären Funktionsleistung ($> 50\%$) zu sehen (Kreatininblinder-Bereich) [5] und die Messung wird von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst, wie u.a. der Muskelmasse der Patienten oder dem Verzehr fleischreicher Kost [9]. Des Weiteren unterliegt Kreatinin auch einer aktiven tubulären Sekretion, die vor allem bei Erniedrigung der GFR von Bedeutung ist [10]. Diese aktive Sekretion über Transporter kann wiederum von verschiedenen Arzneistoffen, wie z.B. dem H₂-Rezeptor-Antagonisten Cimetidin oder dem Antibiotikum Trimethoprim, gehemmt werden und zu einem Anstieg des Serumkreatinins ohne echte GFR-Änderung führen [9]. Um die teilweise stark divergierenden Kreatininmessungen in verschiedenen Laboren zu vereinheitlichen, initiierte das *National Kidney Disease Education Program* die Einführung eines standardisierten Kreatinin Assays (Enzymatische Messung oder Jaffé-Methode mit Kalibrierung auf Isotope Dilution Mass Spectrometry (IDMS) Referenzmethode für Kreatinin) [9,11].

Trotz der genannten Kritikpunkte überwiegen aktuell die Vorteile bei geringen Kosten und der Serumkreatininwert wird im klinischen Alltag als Standard zur Bestimmung der Nierenfunktion mit entsprechenden Schätzformeln verwendet.

1.3.1.3 Cystatin C

Cystatin C ist ein endogenes Protein im menschlichen Blut, das konstant von Zellen des menschlichen Körpers produziert und über Filtration von der Niere ausgeschieden wird (keine aktive tubuläre Sekretion) [12]. Es stellt einen alternativen Marker zum Errechnen der Nierenfunktion dar [13]. Vorteilhaft ist, dass Cystatin C nicht von der Muskelmasse oder der Diät des Patienten beeinflusst wird. Der Biomarker unterliegt aber anderen Einflussfaktoren, z.B. hat eine Hypo- oder Hyperthyreose Einfluss auf die Serumkonzentration von Cystatin C [12]. Zur

Berechnung der eGFR wurde eine Cystatin C-basierte sowie eine Cystatin C-Kreatinin-basierte CKD-EPI Formel von Lesley et al. entwickelt [12,13]. Cystatin C wird derzeit im klinischen Alltag nur in Ausnahmefällen zur Bestimmung der eGFR herangezogen.

1.3.1.4 Harnstoff

Harnstoff entsteht im Körper beim Proteinabbau über das Zwischenprodukt Ammoniak und wird über die Niere eliminiert [10,14]. Ist der Serumharnstoff erhöht, kann dies ein Indiz für eine vorliegende Nierenschädigung sein [10].

1.3.1.5 Elektrolyte und Phosphat

Da die Niere für den Elektrolythaushalt (Natrium, Kalium und Chlorid) verantwortlich ist, kann eine Abweichung von der Norm der Blutserumwerte eine Nierenfunktionsstörung andeuten [10,15,16].

Phosphat, das am Knochenstoffwechsel und Säure-Base-Haushalt beteiligt ist, wird über die Niere ausgeschieden [17]. Eine Erhöhung des Phosphat-serumspiegels kann auf eine Nierenfunktionsstörung hinweisen [15-17].

1.3.1.6 Albumin im Harn

Albumin ist das Haupteiweiß im Blut und wird normalerweise nicht von der Niere filtriert. Der Nachweis von Albumin im Urin zeigt eine Nierenschädigung an [9].

1.4 Berechnung der Nierenfunktion

Der Goldstandard zur Bestimmung der Nierenfunktion ist die gemessene GFR (*measured GFR*; mGFR). Dafür wird dem Patienten ein exogener, rein durch renale Filtration eliminiertes Marker, wie z.B. Inulin, intravenös appliziert und die GFR über entnommene Blutproben bestimmt. Aufgrund des Aufwandes, der Risiken für den Patienten und der höheren Kosten, wird dieses Verfahren nur in Ausnahmefällen oder im Rahmen von klinischen Studien angewandt.

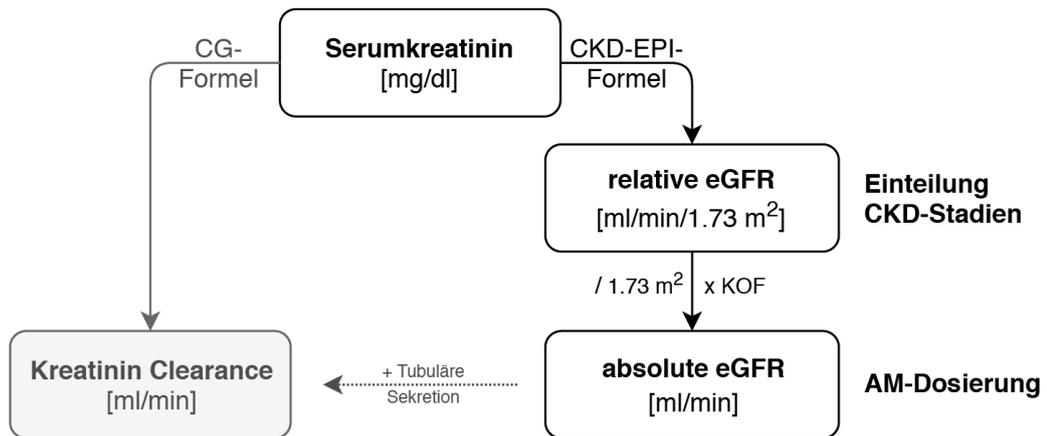
Im klinischen Alltag wird die Nierenfunktion der Patienten durch endogene Marker, bevorzugt durch Kreatinin, ermittelt. Anhand von mathematischen Schätzformeln kann mit dem erfassten Serumkreatinin [mg/dl] eine glomeruläre Filtrationsrate („*estimated glomerular filtration rate*“ [eGFR]; z.B. über die CKD-EPI Formel) oder eine Kreatinin-Clearance (KreaCl; über die Cockcroft-Gault Formel) errechnet werden (Abbildung 2).

Die Cockcroft-Gault (CG) Formel wurde 1973 auf der Basis von Daten von 249 Männern (KreaCl 30-130 ml/min) entwickelt und benötigt zum Errechnen der Kreatinin-Clearance [ml/min] Serumkreatinin, Alter, Geschlecht und Gewicht

[9,18]. Dosierungsempfehlungen in Fachinformationen zugelassener Arzneimittel basieren häufig noch auf der Cockcroft-Gault Formel.

Zur Diagnose, Einteilung und Prognose der chronischen Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*; CKD) empfiehlt die *Kidney Disease Improving Global Outcome Initiative* (KDIGO) derzeit das Errechnen der relativen eGFR ($eGFR_{rel}$) [ml/min/1,73 m²] nach der *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) Formel [16]. Die CKD-EPI Formel benötigt standardisiertes Serumkreatinin, Alter, Geschlecht und Ethnizität des Patienten, um die relative eGFR [ml/min/1,73 m²] zu errechnen [19]. Die relative eGFR ist immer auf eine standardisierte Körperoberfläche (KOF) von 1,73 m² normiert und kann daher zum Vergleich der Nierenfunktion ungeachtet der individuellen Größe und des Gewichts, z.B. hinsichtlich der Prognose der CKD, herangezogen werden [16]. Zur Beurteilung der Arzneimitteltherapie muss jedoch die Individualisierung auf die entsprechende KOF des Patienten erfolgen, d.h. die Umrechnung der relativen in die absolute eGFR ($eGFR_{abs}$) [9,16,20-22]. Dieses Vorgehen ist besonders wichtig bei Patienten, deren KOF deutlich von 1,73 m² abweicht, und für Arzneistoffe mit einer engen therapeutischen Breite. Laut Studienlage kann die $eGFR_{abs}$ auch bei adipösen Patienten (BMI \geq 30 kg/m²) verwendet werden. Die mGFR als „wahrer“ GFR-Wert wurde in Studien mit den Ergebnissen der relativen versus absoluten eGFR nach CKD-EPI-Formel verglichen. Dabei zeigt bei adipösen Patienten die absolute eGFR nach CKD-EPI eine höhere Genauigkeit, als die relative eGFR nach CKD-EPI [23,24].

Berücksichtigt man die zahlreichen Einflussfaktoren auf die Formeln (verwendetes Patientenkollektiv bei Entwicklung der Formel; Alter, Geschlecht, Ethnizität und Körpermaße der Patienten; standardisierter Kreatinin-Assay) bzw. auf die vorangegangene Kreatininmessung (u.a. Muskelmasse der Patienten), wird deutlich, dass die Berechnung der Nierenfunktion nur eine Abschätzung des wahren Wertes darstellt und fehleranfällig ist. Da die richtige Abschätzung der Nierenfunktion Voraussetzung für eine sichere Arzneimitteltherapie und entsprechender Anpassung der Dosierung oder der Arzneimittelauswahl ist, ist es wichtig, dass die Ergebnisse der Formeln immer in Bezug zur aktuellen Patientensituation gesetzt und auf Plausibilität hinterfragt werden.



CG: Cockcroft&Gault; **CKD-EPI:** Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; **KOF:** Körperoberfläche; **AM:** Arzneimittel.

Abbildung 2 Berechnung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) und der Kreatinin-Clearance mit Kreatinin-basierten Formeln.

1.5 Altersabhängige Veränderung der Nierenfunktion

Die Wahrscheinlichkeit einer Nierenfunktionseinschränkung steigt mit dem Alter an [25,26]. In Deutschland liegt die Prävalenz einer $eGFR_{rel} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ je nach verwendeter Formel bei Patient von 60-69 Jahren bei 4-12% und bei Patienten von 70-79 Jahren bei 11-38% [2]. Aufgrund pathophysiologischer Veränderungen der Nieren, wie u.a. dem Verlust von funktionsfähigen Glomeruli [4], kommt es im Alter grundsätzlich zu einer Abnahme der GFR um bis zu $10 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ pro 10 Jahren [27]. Zusätzlich weisen ältere Patienten oft eine Vielzahl an Grunderkrankungen auf, wie u.a. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und koronare Herzkrankheit (KHK), die die Nieren schädigen und zu einer Verminderung der Funktion führen können [4]. Durch diese Grunderkrankungen resultiert bei älteren Patienten oft eine Polypharmazie, die das Risiko einer unangepassten Dosierung oder inkorrekten Arzneimittelauswahl mit Hinblick auf die Nierenfunktion erhöht. Durch die (chronische) Abnahme der Nierenfunktion im Alter, haben ältere Patienten darüber hinaus generell ein höheres Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens [28] und die damit verbundenen Folgen.

1.6 Akutes Nierenversagen

Ein akutes Nierenversagen (*acute kidney injury; AKI*) liegt vor, wenn innerhalb von 48 Stunden ein Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 0,3 \text{ mg/dl}$, eine Erhöhung des Serumkreatinins auf das $\geq 1,5$ fache des Ausgangswertes (gemessen in den letzten 7 Tage) oder ein Urinvolumen von $\leq 0,5 \text{ ml/kg/h}$ in 6 Stunden vorliegt [29]. Eine

akut verminderte Nierenfunktion kann prärenale (Verminderung des Blutvolumens durch u.a. Blutverlust, Nierenarterienstenose, Sepsis, Verbrennung oder Herzinsuffizienz), intrarenale (primäre Schädigung von Nephronen durch Infektionen, Entzündungen oder toxische Stoffe) oder postrenale (Obstruktion in den ableitenden Harnwegen durch u.a. Harnsteine, Prostatahyperplasie oder Stenosen durch Tumore) Ursachen haben [29-31].

Liegt ein AKI vor, ist es schwierig die Nierenfunktion des Patienten akkurat über das Serumkreatinin zu bestimmen, da sich Kreatinin nicht im *steady state* (=Serumlevel ist von einem Tag zum anderen stabil) befindet [9]. Bei akutem Abfall der Nierenfunktion spiegeln die gemessenen Serumkreatininwerte nicht die Filtrationsrate wider. Die errechneten eGFR-Werte liegen dabei höher, als es in der Realität der Fall ist [9].

Ein akutes Nierenversagen kann außerdem die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz begünstigen [28]. Eine bereits vorliegende chronische Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*; CKD) ist ein Risikofaktor für das Auftreten einer AKI [28].

1.7 Chronische Niereninsuffizienz

Eine chronische Nierenerkrankung (CKD) besteht, wenn > 3 Monate strukturelle oder funktionelle Schäden an den Nieren vorliegen und diese die Gesundheit des Patienten beeinflussen [16]. Laut der *Kidney Disease Improving Global Outcome Initiative* (KDIGO) kann eine CKD zur Diagnose, Einteilung und Prognose nach den Ursachen, den GFR-Kategorien oder den Albuminurie-Kategorien klassifiziert werden. Die Patienten können in sechs eGFR-Kategorien eingeteilt werden (Tabelle 1). Diese Einteilung der eGFR-Bereiche spiegeln auch übliche eGFR-Bereiche zur Dosisanpassung von Medikamenten wider. Stadium 1 und Stadium 2 erfüllen beim Fehlen einer Nierenschädigung nicht die Kriterien einer CKD. Weisen Patienten über 3 Monate eine Nierenfunktion unter 60 ml/min/1,73 m² (ab Stadium 3a) auf, gilt dies als chronisch niereninsuffizient [16]. Im Zusammenhang mit den Albuminurie-Stadien (**A1** Albumin-Creatinine-Ratio (ACR) <30 mg/g, **A2** ACR 30 – 300 mg/g und **A3** ACR > 300 mg/g) kann dann eine Risikobewertung zur Prognose der CKD erfolgen (niedriges, mäßig erhöhtes, stark erhöhtes und sehr stark erhöhtes Risiko) [16].

Tabelle 1 GFR-Kategorien nach KDIGO [16].

CKD: chronische Nierenerkrankung; **GFR:** glomeruläre Filtrationsrate; **KDIGO:** *Kidney Disease Improving Global Outcome Initiative*.

GFR-Kategorie	GFR (ml/min/1,73 m ²)	Niereninsuffizienz
1 [#]	≥ 90	keine
2 [#]	60-89	geringgradig
3a	45-59	geringgradig bis moderat
3b	30-44	moderat bis hochgradig
4	15-29	hochgradig
5	< 15	präterminal und Dialyse

[#]Stadium 1 und 2 erfüllen bei Fehlen einer Nierenschädigung nicht die Kriterien einer CKD

Bei einer chronischen Nierenerkrankung kommt es durch einen irreversiblen Verlust von Nephronen zu einer Abnahme der Nierenleistung. Eine CKD kann unter anderem durch Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Glomerulopathien, interstitielle Nephritis oder hereditäre Nierenerkrankungen verursacht werden [3,9].

Bei einer chronischen Nierenerkrankung kann es zu renalen Begleiterkrankungen kommen, wie z.B. Anämie oder Störungen des Knochenstoffwechsels und der Mineralstoffhomöostase [9,16].

1.8 Bedeutung der Niere für die Arzneimitteltherapie

Neben der Leber ist die Niere ein Hauptorgan des menschlichen Körpers zur Elimination und Metabolisierung von Arzneistoffen. Die Elimination kann über Filtration, tubuläre Sekretion oder auch passive Diffusion erfolgen. Ca. 50% aller Arzneistoffe oder deren Metabolite werden renal über den Harn eliminiert [5]. Erfolgt diese Ausscheidung durch eine verminderte renale Leistung verlangsamt, kann es zur Akkumulation von Arzneistoffen kommen und hierdurch zu einem erhöhten Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW). Ein klinisch bewährtes Vorgehen ist in vielen Fällen die Anpassung der Dosis oder des Dosisintervalls. Sind trotz Dosisanpassung UAW zu erwarten, muss der Arzneistoff ab einer bestimmten eGFR abgesetzt oder ausgetauscht werden. Die Suche nach Arzneistoffalternativen, die größtenteils hepatisch ausgeschieden werden, ist dann ein bewährtes und zielführendes Vorgehen [3].

Verschiedene Arzneistoffe können zudem nephrotoxische Eigenschaften besitzen. Ihre Anwendung sollte bei einer Niereninsuffizienz vermieden werden, um eine weitere Schädigung zu verhindern. Typische Beispiele für Arzneistoffklassen sind u.a. antivirale Arzneistoffe (z.B. Foscarnet) oder Zytostatika (z.B. Cisplatin) [5].

Arzneistoffe, die die Durchblutung der Glomeruli beeinflussen, wie z.B. NSAR (Nichtsteroidale Antirheumatika; Vasokonstriktion der *Vas afferens*) oder RAAS-Inhibitoren (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitoren; Vasodilatation der *Vas efferens*) können die Nierenfunktion durch ihre pharmakodynamische Wirkungsweisen vermindern. Erhalten Patienten eine Dreierkombination aus RAAS-Inhibitor, Diuretikum (reduziert das Plasmavolumen) und einem NSAR spricht man von einer sogenannten ‚*Triple Whammy*‘-Interaktion. Durch diese Kombination steigt aufgrund eines verminderten Filtrationsdrucks in den Glomeruli das Risiko für ein akutes Nierenversagens.

Vitamin D (Colecalciferol) wird in der Niere zum aktiven Metaboliten (Calcitriol) metabolisiert. Bei CKD-Patienten tritt deshalb häufig ein Vitamin D Mangel auf [32] und eine Substitution mit Colecalciferol, Analoga oder bereits hydroxylierten Derivaten kann relevant werden, um daraus resultierende Folgeerkrankungen vorzubeugen.

Andere Arzneistoffe, wie z.B. das Diuretikum Hydrochlorothiazid, können laut Fachinformation bei einer Niereninsuffizienz < 30 ml/min aufgrund der verminderten Clearance ihre Wirksamkeit verlieren und wegen möglicher weiterer Senkung der GFR sogar schädlich sein [33]. Es gibt jedoch Hinweise, dass Thiaziddiuretika in Kombination mit anderen Antihypertensiva trotzdem noch den Blutdruck senken [34-38]. HCT wird nach einer Nutzen-Risiko-Bewertung *off-label* bei GFR < 30 ml/min in Kombination mit einem Schleifendiuretikum zur ‚Sequentiellen Nephronblockade‘ eingesetzt [39]. Eine aktuelle Studie aus 2020 zeigt, dass Thiaziddiuretika in Kombination mit Amilorid auch bei Patienten mit CKD effektiv sind [40].

Alle Arzneistoffe, deren Elimination wesentlich von der Nierenfunktion abhängt, die einen Einfluss auf die Nierenfunktion per se haben oder die Nieren schädigen können, werden in der Literatur als ‚*Renal Risk Drugs*‘ (RRD) zusammengefasst [6,41]. Im Allgemeinen müssen diese RRD ab einem eGFR-Wert von < 60 ml/min angepasst oder abgesetzt werden oder dürfen nur unter strenger Überwachung, von z.B. Laborparametern, zum Einsatz kommen.

Untersuchungen aus dem ambulanten und stationären Bereich zeigen jedoch, dass die Anpassung der Arzneimitteltherapie an die Nierenfunktion häufig unzureichend ist [42]. Der Einsatz von RRD bei Patienten mit NI wurde häufig mit arzneimittelbezogenen Problemen (ABP) assoziiert [6,41].

1.9 Arzneimittelbezogene Probleme (ABP)

1.9.1 Definition

In der deutschen Übersetzung der ‚Klassifikation arzneimittelbezogener Probleme V9.00‘ definiert die *Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) Association* arzneimittelbezogene Probleme (ABP) wie folgt:

„Arzneimittelbezogene Probleme sind Ereignisse oder Umstände bei der Arzneimitteltherapie, die tatsächlich oder potentiell das Erreichen angestrebter Therapieziele verhindern.“ [43]

Bezogen auf die Nierenfunktion spricht man von **renalen ABP** (rABP), die u.a. eine fehlende Dosisanpassung, Missachtung von Kontraindikationen und inadäquate Substanzauswahl bezogen auf die individuelle eGFR eines Patienten einschließen. Im stationären Bereich wurden beim Einsatz von RRD als häufigste rABP inkorrekte Dosis und inadäquate Arzneimittelauswahl ermittelt [41]. In einem Review von Tesfaye et al. wurde bei Patienten mit CKD als Prädiktor für das Auftreten von rABP eine hochgradige Niereninsuffizienz, Polypharmazie, das Vorhandensein mehrerer Komorbiditäten und zunehmendes Alter identifiziert [42]. Des Weiteren wurde bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min, die an ihre Nierenfunktion unangepasste Arzneimittel einnehmen, eine bis zu 40% erhöhte Mortalität beschrieben [44]. Für Patienten, deren Medikation angepasst wurde, war das Risiko für UAW um 32% erniedrigt [45].

Im ambulanten Bereich sind 13-81% der CKD Patienten von unangepassten Verschreibungen betroffen [42]. Zusammen mit der Tatsache, dass etwas 72% der Deutschen mit NI nichts von ihrer Organeinschränkung wissen [1], lässt sich vermuten, dass der Anteil an Patienten mit NI, die mit RRD und damit verbundenen rABP stationär aufgenommen werden, hoch ist. Bisher liegen in Deutschland an der Schnittstelle ambulant-stationär diesbezüglich allerdings noch keine Untersuchungen vor.

Die stationäre Aufnahme gibt die Möglichkeit, die Arzneimitteltherapie der Patienten zu evaluieren, rABP zu identifizieren und zu lösen, und so die stationäre Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) zu erhöhen. Dabei kann sich der Apotheker als Arzneimittelexperte in das interprofessionelle Team einbringen und die Überprüfung der Medikation auf rABP durchführen.

1.9.2 Nutzen des Apothekers im interprofessionellen Team zur Lösung von arzneimittelbezogenen Problemen

Bei der Identifizierung und Lösung von ABP nimmt der Apotheker eine wichtige Rolle im multiprofessionellen Team ein [46]. Ein positiver Einfluss des Apothekers auf die Sicherheit der klinischen Versorgungspraxis sowie auf Endpunkte, wie u.a. Liegedauer im Krankenhaus oder Sekundärparameter verschiedener Erkrankungen (Verbesserung des Lipidlevels, der Antikoagulation oder des Blutdrucks), wurde in Studien belegt [46,47]. Apotheker können klinisch relevante ABP effektiv identifizieren und diesen vorbeugen [47].

Auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz konnte ein positiver Einfluss des Apothekers auf die Qualität der medizinischen Versorgung gezeigt werden [42,48]. In einem Review von 31 Studien im stationären Setting wurde ermittelt, dass für stationäre Patienten mit NI durch einen Apotheker zwischen 9-81% nicht angepasster Verschreibungen identifiziert werden konnten [42]. Zwei Studien aus Deutschland auf einer internistischen Station und einer Intensivstation zeigten bei Patienten mit NI nach Intervention durch einen Apotheker eine Verbesserung der Arzneimitteldosierungen [49,50].

Dabei spielt die erfolgreiche Übermittlung der identifizierten rABP an den Arzt eine entscheidende Rolle, sodass durch eine ärztliche Verschreibung die Arzneimitteltherapie angepasst werden kann. In Deutschland sind Stationsapotheker, die diese Aufgabe übernehmen können und den Ärzten, Pflegekräften und ggf. Patienten täglich vor Ort zur Verfügung stehen, bisher noch nicht flächendeckend etabliert. Zudem liegen zum Zeitpunkt der pharmazeutischen Arzneimittelanamnese, die direkt bei stationärer Aufnahme stattfindet, Laborwerte wie die Nierenfunktion häufig noch nicht vor. Die Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) steht jedoch zunehmend im Fokus der medizinischen Versorgung [51]. Um in den vorhandenen Strukturen im Krankenhaus die AMTS zu erhöhen, stellen gezielte Interventionen des Apothekers für besondere Risikogruppen eine Möglichkeit dar. Für die Risikogruppe der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine gezielte AMTS-Prüfung als z.B. pharmazeutischer Konsildienst ein Modell, das auf Anforderung oder nach bestimmten Kriterien als Regelservice durchgeführt werden kann. Die Akzeptanz solcher pharmazeutischen Empfehlung bei Patienten mit CKD wurde in einem Review von Al Raiisi et al. mit bis zu 95% beziffert [48]. Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen zeigen dabei, dass die Art der Informationsübermittlung für die Akzeptanz und den klinischen Nutzen der Informationen entscheidend ist [42].

1.10 Zielsetzung

Ziel dieser Studie war es, eine eingeschränkte Nierenfunktion als Risikofaktor der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) bei stationär aufgenommenen urologischen Patienten zu untersuchen. Dazu sollte in einer ersten Phase in einer retrospektiven Beobachtungsstudie der Anteil an Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion bei stationärer Aufnahme auf urologische Stationen eines Universitätsklinikums bestimmt werden. Dabei sollte evaluiert werden, welchen Einfluss die Berechnung der Nierenfunktion als absolute oder relative eGFR auf die Einteilung der Schwere der Niereninsuffizienz nach den eGFR-Kategorien nach KDIGO und potentieller Anpassungen der Arzneimitteltherapie hat. Zudem sollte die Häufigkeit des Einsatzes von nierenkritischen Arzneimitteln bei eingeschränkter Nierenfunktion (*Renal Risk Drugs*) und das Vorhandensein von renalen arzneimittelbezogenen Problemen (rABP) ermittelt werden.

Zur Optimierung der stationären AMTS sollte anschließend in einer zweiten Phase der Studie ein *Renal Pharmacist Consultant Service* implementiert und evaluiert werden. Aufgabe war es, potentielle und manifeste rABP zu identifizieren und diese, inklusive Empfehlungen zur Anpassung der Dosis oder der Substanzauswahl, schriftlich an den behandelnden Arzt zu übermitteln. Dabei sollten zwei unterschiedliche Wege der Informationsweitergabe getestet werden: ein schriftliches pharmazeutisches Konsil in der Patientenkurve und ein elektronisches pdf-Dokument im Klinischen Arbeitsplatzsystem plus E-Mail-Hinweis an den behandelten Arzt. Die Effektivität der beiden Informationsweitergaben sollte miteinander verglichen sowie die Auswirkung der Einführung eines *Renal Pharmacist Consultant Service* auf die Verschreibungsänderungen von Arzneimitteln mit rABP evaluiert werden.

2 Methoden

2.1 Studiendesign und -ablauf

Im Rahmen der Dissertation wurde eine zweiphasige Studie an der Urologischen Klinik des LMU Klinikums München durchgeführt. In Phase 1 wurde retrospektiv der Anteil an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie deren klinische Charakteristika ermittelt und das Stadium der Nierenfunktionseinschränkung, die Einnahme von ‚Renal Risk Drugs‘ (RRD) und das Vorliegen von renalen arzneimittelbezogenen Problemen (rABP) erfasst. Des Weiteren wurde der Einfluss der Berechnungsweise der Nierenfunktion als absolute oder relative eGFR auf die Einteilung in die unterschiedlichen eGFR-Kategorien nach KDIGO bestimmt. In Phase 2 wurde aufbauend auf den Ergebnissen der Phase 1 ein ‚Renal Pharmacist Consulting Service‘ (RPCS) etabliert und dessen Einfluss auf das Lösen von rABP und damit der stationären AMTS evaluiert.

2.1.1 Phase 1

In Phase 1 wurde eine retrospektive Beobachtungsstudie über sechs Monate im Zeitraum von Juli bis Dezember 2016 in der Urologischen Klinik des LMU Klinikums in München durchgeführt (Abbildung 3). Hierbei wurde von allen Patienten, die im Studienzeitraum auf eine der urologischen Stationen aufgenommen wurden und eine pharmazeutische Arzneimittelanamnese erhalten hatten, die eGFR nach CKD-EPI Formel erfasst. Anschließend wurden die Patienten den entsprechenden eGFR-Kategorien nach KDIGO zugeordnet, jeweils unter Verwendung der relativen versus der absoluten eGFR, und Abweichungen der Zuordnung erfasst. Zur Beurteilung der Arzneimitteltherapie wurde bei allen Patienten mit einer $eGFR_{abs}$ von 15-59 ml/min die Häufigkeit des Einsatzes von RRD und damit verbundene rABP ermittelt. Die vorhandenen rABPs wurden klassifiziert und ausgewertet, um den Bedarf einer Implementierung eines ‚Renal Pharmacist Consultant Service‘ (RPCS) zu evaluieren.

2.1.2 Phase 2

In Phase 2 wurde über sechs Monate im Zeitraum von Juli 2017 bis Januar 2018 (Studienzeitraum zweimal 3 Monate, getrennt durch 1 Monat Interventionspause) ein ‚Renal Pharmacist Consultant Service‘ (RPCS) in der Urologischen Klinik des LMU Klinikums München implementiert (Abbildung 3). Von allen Patienten, die im Studienzeitraum auf eine der Studienstationen aufgenommen wurden und eine pharmazeutische Arzneimittelanamnese erhielten, wurde durch einen Apotheker wochentags die aktuelle $eGFR_{rel}$ nach CKD-EPI-Formel erfasst und in die absolute eGFR ($eGFR_{abs}$) umgerechnet. Anschließend wurde die Medikation aller Patienten

mit einer $eGFR_{abs}$ von 15-59 ml/min und ≥ 1 Medikament auf rABP überprüft. Wurden rABP erfasst, fertigte der Apotheker schriftliche Konsile mit Empfehlungen zu Dosisanpassungen oder Arzneistoff-Alternativen an. Diese pharmazeutischen Konsile (Vorlage siehe Anhang 1) wurden zunächst über drei Monate in Papierform (als gelber Zettel) in die Patientenkurve eingelegt, anschließend über drei Monate als elektronisches pdf-Dokument im Klinischen Arbeitsplatzsystem (KAS) SAP-i.s.h.med hinterlegt (Abbildung 3). Hier erfolgte zusätzlich ein Hinweis per E-Mail (Anhang 2) an die verantwortlichen Stationsärzte über das Vorhandensein eines pharmazeutischen Konsils im System. Diese beiden Phasen der Informationsweitergabe waren durch eine einmonatige Interventionspause getrennt. Vor dem Start der jeweiligen Phase wurde das entsprechende Konzept der Informationsübermittlung den Stationsärzten in einer Schulung vorgestellt. Die ermittelten rABP wurden analog zur Phase 1 klassifiziert. Anhand der elektronisch hinterlegten Patientenkurve (digitaler Scan der Papierkurve) erfolgte retrospektiv die Evaluation, inwiefern die Empfehlungen des Konsils umgesetzt oder anderweitig berücksichtigt wurden (Verordnungsänderungen). Die jeweilige Akzeptanz und Effektivität der beiden Informationsweitergaben sowie die Auswirkung auf die Identifizierung und Lösung von rABP mit und ohne einem ‚Renal Pharmacist Consultant Service‘ wurden evaluiert.

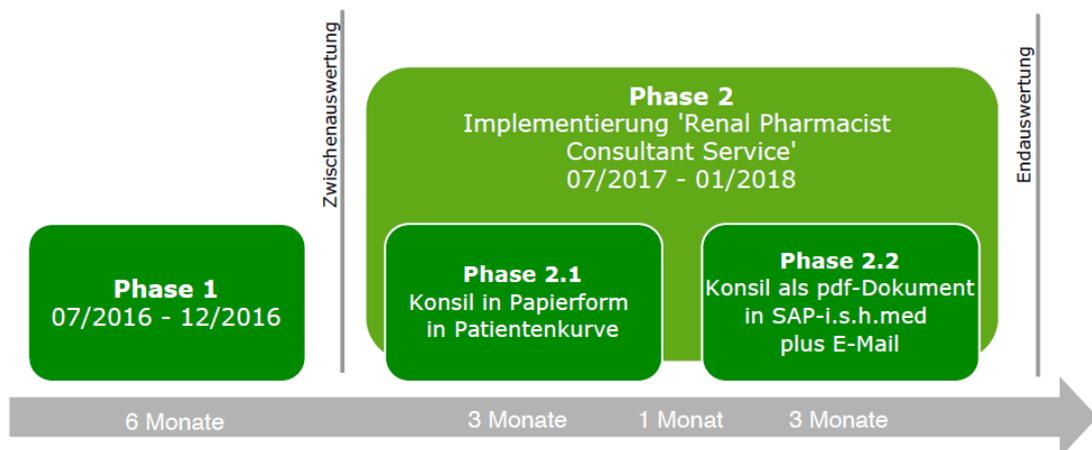


Abbildung 3 Studienablauf

2.1.3 Setting

Die Studie wurde auf den urologischen Normalstationen am LMU Klinikum München, Standort Großhadern, durchgeführt. Es handelt sich um eine Klinik der Maximalversorgung, die die gesamte Bandbreite urologischer Untersuchungen und Behandlungsmöglichkeiten anbietet. Der Hauptanteil der urologischen Patienten wird elektiv, also auf Grund einer geplanten Operation, stationär aufgenommen.

Seit 2014 findet zentral für alle urologischen Stationen wochentags (von Montag bis Freitag) bei stationärer Patientenaufnahme eine pharmazeutische Arzneimittelanamnese (PhAMA) durch pharmazeutisches Personal der hausinternen Klinikapotheke statt. Hierbei werden nach einem standardisierten Fragebogen die Dauer-, Bedarfs-, sowie Selbstmedikation der Patienten erfasst. Zusätzlich werden vor kurzem abgesetzte Arzneimittel, wie beispielsweise eine vorausgegangene Antibiotikatherapie, erfragt und dokumentiert. Anschließend wird die ambulante Arzneimitteltherapie der Patienten im Vier-Augen-Prinzip auf arzneimittelbezogene Probleme (ABP) geprüft, zielführende Maßnahmen vorgeschlagen und die Medikation auf am Klinikum gelistete Präparate umgestellt. Der hieraus resultierende Medikationsplan wird dann den Stationsärzten zur Verfügung gestellt. Die verantwortlichen Stationsärzte können anschließend Änderungen der Medikation vornehmen, Hinweise auf ABP umsetzen und durch ihre Unterschrift die stationäre Fortführung der Medikation anordnen. Zum Zeitpunkt der PhAMA liegen jedoch meist noch keine Laborparameter der Patienten vor, sodass den Apothekern die Nierenfunktion der Patienten noch nicht bekannt ist und die Medikation nicht gezielt auf renale ABP überprüft werden kann.

2.2 Studienpopulation

In die Studie wurden alle Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren eingeschlossen, die im Studienzeitraum bei stationärer Aufnahme auf eine der Studienstationen der Urologischen Klinik des LMU Klinikums eine pharmazeutische Arzneimittelanamnese erhielten und deren eGFR (relative und absolute) bestimmt werden konnte. Patienten mit einer eGFR_{abs} von 15-59 ml/min und der Einnahme von ≥ 1 Medikament wurden zudem hinsichtlich der Verordnung von ‚Renal Risk Drugs‘ (RRD) und dem Auftreten von renalen arzneimittelbezogenen Problemen (rABP) gescreent (siehe 2.4.2 Identifizierung von ‚Renal Risk Drugs‘ und 2.4.3 Klassifizierung der renalen arzneimittelbezogenen Probleme). Da Patienten mit einer eGFR < 15 ml/min in der Regel zusätzlich von einem Nephrologen betreut werden und Patienten mit einer eGFR > 60 ml/min normalerweise keine Anpassung der Medikation an ihre Nierenfunktion benötigen, wurden diese Patienten für die weitere Auswertung ausgeschlossen. Patienten, die im Studienzeitraum wiederholt stationär aufgenommen wurden, wurden erneut eingeschlossen, da sich sowohl die Nierenfunktion als auch die Medikation der Patienten ändern und daher rABP zu dem Zeitpunkt der erneuten Aufnahme relevant werden konnten.

2.3 Datenerhebung

Folgende Patientendaten zur Demographie und Nierenfunktion wurden erfasst:

- Alter
- Geschlecht
- Grunderkrankungen (nur in Phase 1): Erfasst aus der Dokumentation in SAP-i.s.h.med oder aufgrund der Indikation des eingenommenen Arzneistoffs, z.B. Statine bei Hypercholesterinämie
- Körpergewicht [kg] und -größe [cm]
- Arzneimitteltherapie bei stationärer Aufnahme
- Laborparameter bei stationärer Aufnahme: Serumkreatinin [mg/dl] und eGFR nach CKD-EPI-Formel [ml/min/1,73 m²]
- Stationäre Arzneimitteltherapie (retrospektiv)

Als Datenquellen dienten:

- Medikationspläne, erstellt bei PhAMA
- Laborparameter und Grunderkrankungen aus dem Klinischen Arbeitsplatzsystem (SAP-i.s.h.med, Cerner Corporation, North Kansas City, USA)
- Patientenkurven (Papierform), eingescannt und digital verfügbar im SAP-i.s.h.med.

2.4 Untersuchungsmethoden

2.4.1 Nierenfunktion: relative versus absolute eGFR nach CKD-EPI

Die Nierenfunktion der Patienten wurde durch Angabe der relativen eGFR (eGFR_{rel}) [ml/min/1,73 m²] durch das Institut für Laboratoriumsmedizin des LMU Klinikums München mittels Verwendung der CKD-EPI Formel ermittelt. Für die Berechnung wurden das standardisierte Serumkreatinin, Alter und Geschlecht der Patienten verwendet. Anhand der eGFR_{rel} erfolgte eine Einteilung des Grades der Niereninsuffizienz in die sechs eGFR-Kategorien nach KDIGO (< 15, 15-29, 30-44, 45-59, 60-89, ≥ 90) [16]. Die Umrechnung der relativen in die absolute eGFR (eGFR_{abs}) [ml/min] erfolgte durch den Apotheker anhand der individuellen Körperoberfläche (KOF) der Patienten mit folgender Formel: $eGFR_{abs} = eGFR_{rel} / 1,73 m^2 \times KOF$. Die Berechnung der KOF der Patienten wurde mit der *Mosteller* Formel ($KOF = (Größe [cm] \times Gewicht [kg] / 3600)^{0,5}$) durchgeführt [52]. Anschließend wurde geprüft, welcher Anteil der Patienten unter Verwendung der eGFR_{abs} einer abweichenden eGFR-Kategorie als unter

Verwendung der $eGFR_{rel}$ zugeordnet wird. Zur Beurteilung der Medikation bezüglich rABP wurde die $eGFR_{abs}$ verwendet.

2.4.2 Identifizierung von ‚Renal Risk Drugs‘

Zur Einstufung eines Arzneistoffes als ‚Renal Risk Drug‘ (RRD) diente als Informationsquelle die aktuelle deutsche Fachinformation (www.fachinformation.de oder über AIDKlinik®), die rechtlich bindend ist. Als zweite Quelle wurden Informationen zur Anpassung an die Nierenfunktion aus dem Klinikprogramm AIDKlinik® entnommen, welches sich auf die Datenbank Dosing® (www.dosing.de) bezieht und fast immer Referenzen zu Originalarbeiten hinterlegt hat, auf den deutschen Arzneimittelmarkt angepasst ist und fortlaufend aktualisiert wird. Bei Diskrepanzen oder Unklarheiten wurde zudem das britische Buch ‚The Renal Drug Handbook‘ von Ashley et al. als dritte Informationsquelle hinzugezogen [53], das eine etablierte europäische Standardquelle darstellt. Zu den am häufigsten verwendeten Arzneistoffen wurde in Phase 1 eine tabellarische Übersicht erstellt (Anhang 3), die bei der Implementierung des ‚Renal Pharmacist Consultant Service‘ als Arbeitshilfe verwendet wurde. Aus der inkorrekten Anwendung von RRD können sich renale arzneimittelbezogene Probleme ergeben.

2.4.3 Klassifizierung der renalen arzneimittelbezogenen Probleme (rABP)

Die Klassifizierung der renalen arzneimittelbezogenen Probleme (rABP) erfolgte unabhängig durch drei klinisch tätige Apotheker. Im Falle von Diskrepanzen wurde im persönlichen Austausch eine Konsensentscheidung getroffen. Da es noch keine etablierte Einteilung für renale ABP gibt, wurde diese für die vorliegende Studie neu entwickelt und erfolgte in Anlehnung an die ‚Classification for Drug Related Problems V8.02‘ des *Pharmaceutical Care Network Europe* (PCNE) und früheren Studien zu rABP (Abbildung 4) [6,41,54]. Die rABP wurden abhängig von der individuellen $eGFR_{abs}$ als potentiell oder manifest klassifiziert. Potentielle rABP betrafen grenzwertige $eGFR_{abs}$ -Werte (bis + 15 ml/min), bei denen aktuell noch kein Handlungsbedarf bestand, jedoch bei weiterer Verschlechterung eine Anpassung erfolgen musste. Manifeste rABP bedeuteten, dass das Problem bei der aktuellen $eGFR$ bereits präsent war. Die rABP wurden hierbei wie folgt klassifiziert (siehe Abbildung 4): nach PCNE-Vorlage betrafen sie entweder die ‚**Sicherheit der Behandlung**‘ oder die ‚**Wirksamkeit der Behandlung**‘. ‚Sicherheit der Behandlung‘ beinhaltete vorhandene Kontraindikationen oder Überdosierungen die zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) führen können. ‚Wirksamkeit der Behandlung‘ betraf Arzneistoffe, die ab einer gewissen GFR ihre Wirksamkeit

verlieren können (z.B. eine verminderte Aktivierung des Vitamin D). Die rABP wurden durch jeweils eine Hauptursache ausgelöst. Die Ursachen betrafen entweder die **„Arzneimittelauswahl“** (*„Kontraindikation“, „Nicht optimaler Arzneistoff (AS)“, „AS, der eine weitere Nierenfunktionseinschränkung hervorrufen kann“, „AS-Kombination, die die Nierenfunktion weiter vermindern kann“*) oder die **„Dosierung“** (*„Dosis zu hoch“, „Falsches Dosierungsintervall“*). Zur Lösung eines rABP konnten mehrere Interventionen notwendig sein und kodiert werden. So musste auf **„Arzneimittalebene“** interveniert werden (*„Wechsel/Absetzen des AS“, „Anpassung der Dosierung“, „Anpassung des Dosierungsintervalls“, „Neuen AS ansetzen“*) oder das **„Monitoring“** von Serumblutspiegeln wie z.B. Elektrolyten, Kreatinkinase (CK) oder auch von UAW wurde empfohlen. *„Monitoring“* bedeutet hier nicht die regelmäßige Kontrolle von Serumkreatinin und eGFR, da dies bei dieser Patientenpopulation grundsätzlich immer notwendig ist. Die notwendigen Interventionen, um rABP zu lösen, wurden in Studienphase 2 den Stationsärzten in Form des pharmazeutischen Konsils schriftlich übermittelt und vorgeschlagen. Interveniert am Patienten hat nur der verantwortliche Stationsarzt. Die Klassifizierung der rABP wurde im Detail für die eGFR-Kategorien 15-29, 30-44 und 45-59 ml/min ausgewertet.

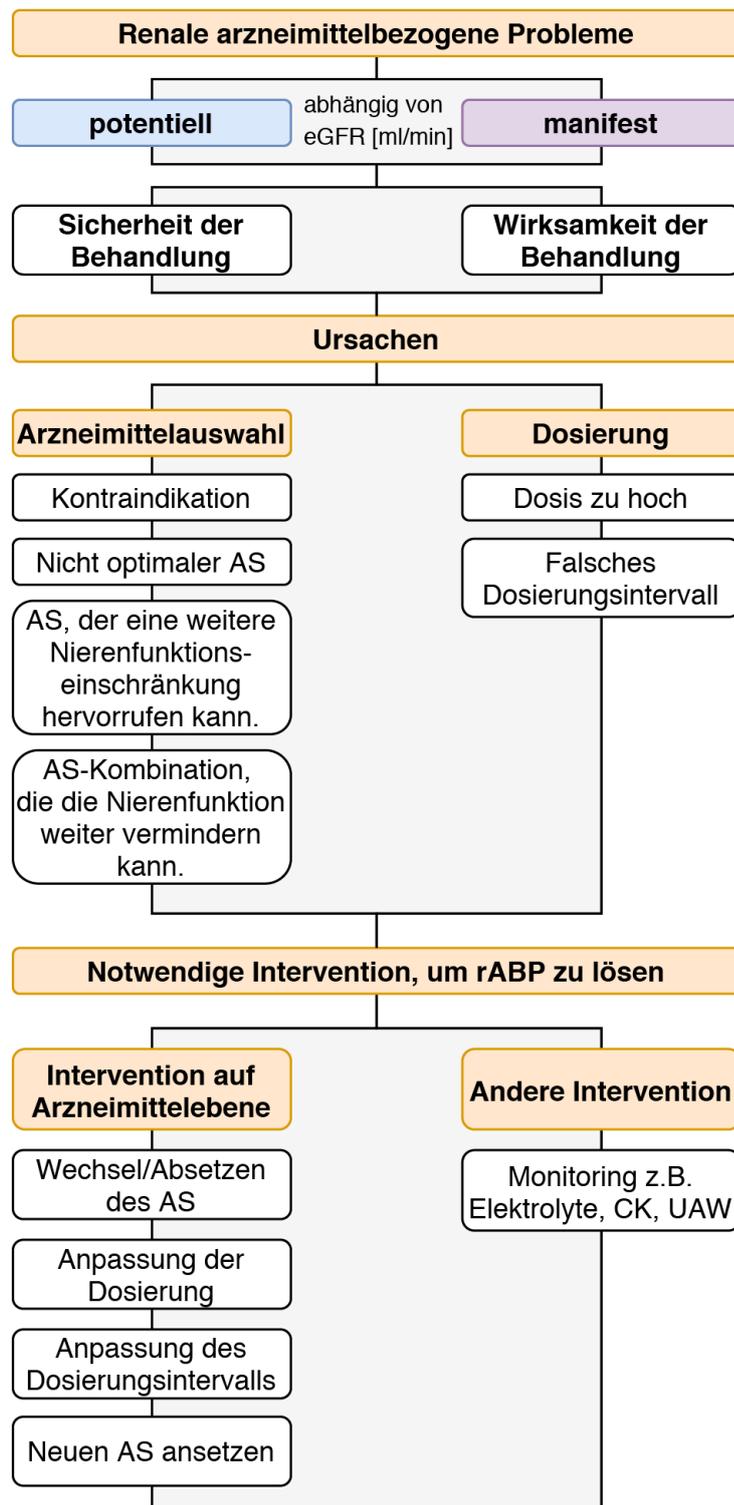


Abbildung 4 Klassifizierungsschema der renalen arzneimittelbezogenen Probleme (rABP).

AS: Arzneistoff; **CK:** Kreatinkinase; **UAW:** Unerwünschte Arzneimittelwirkung.

2.4.4 Umsetzung der pharmazeutischen Empfehlungen

Anhand der digitalisierten Papierkurven (Scan) der Patienten wurde retrospektiv geprüft, ob die pharmazeutischen Empfehlungen und Interventionen zu den manifesten rABP im Laufe des stationären Aufenthaltes der Patienten durch den Stationsarzt berücksichtigt wurden. Hierfür wurden in beiden Phasen der Studie die Änderungen der Arzneimittelverordnung bei Vorhandensein manifester rABP überprüft und dokumentiert. In Phase 1 wurde erfasst, ob vom urologischen Stationsarzt manifeste rABP selbständig erkannt und gelöst wurden, d.h. beispielsweise Dosierungen angepasst oder Arzneistoffe aufgrund von Kontraindikationen abgesetzt oder gewechselt wurden. Zudem wurde evaluiert, ob die vorhandenen rABP bereits durch die pharmazeutische Arzneimittel-anamnese bei stationärer Patientenaufnahme erkannt und mittels dem erstellten Medikationsplan an die Stationsärzte kommuniziert wurden. In Phase 2 wurden nach Weitergabe der pharmazeutischen Konsile die Änderungen der stationären Arzneimittelverordnung bei manifesten rABP evaluiert. Gab es keine Änderung der Verordnung, wurde dies als ‚nicht umgesetzt‘ gewertet. Führte die pharmazeutische Empfehlung zur Intervention des Stationsarztes auf den entsprechenden Ebenen, wurde das rABP als ‚gelöst‘ und die pharmazeutische Empfehlung als ‚umgesetzt‘ beurteilt.

2.5 Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Kategoriale Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Für numerische Daten wurden, abhängig von der Verteilung, Mittelwert und Standardabweichung oder Median und Spannweite berechnet. Zur Testung der Normalverteilung wurde der *Shapiro-Wilk*-Test angewandt. Zum Vergleich der Gruppen wurde bei kategorialen Variablen der *Chi²*-Test und bei kontinuierlichen Variablen der *Mann-Whitney-U*-Test (keine Normalverteilung) sowie der *Student's-t*-Test (Normalverteilung) verwendet. Als statistisch signifikant wurde ein Wert von $p < 0,05$ akzeptiert. Die Analysen wurden mit Microsoft Excel® 2016 (Seattle, WA, USA) und IBM SPSS Statistics® Version 25.0 (Armonk, NY, USA) durchgeführt.

2.6 Ethikvotum

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und mit der Genehmigung der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt (Registrierungsnummer 778-16).

3 Ergebnisse

3.1 Phase 1

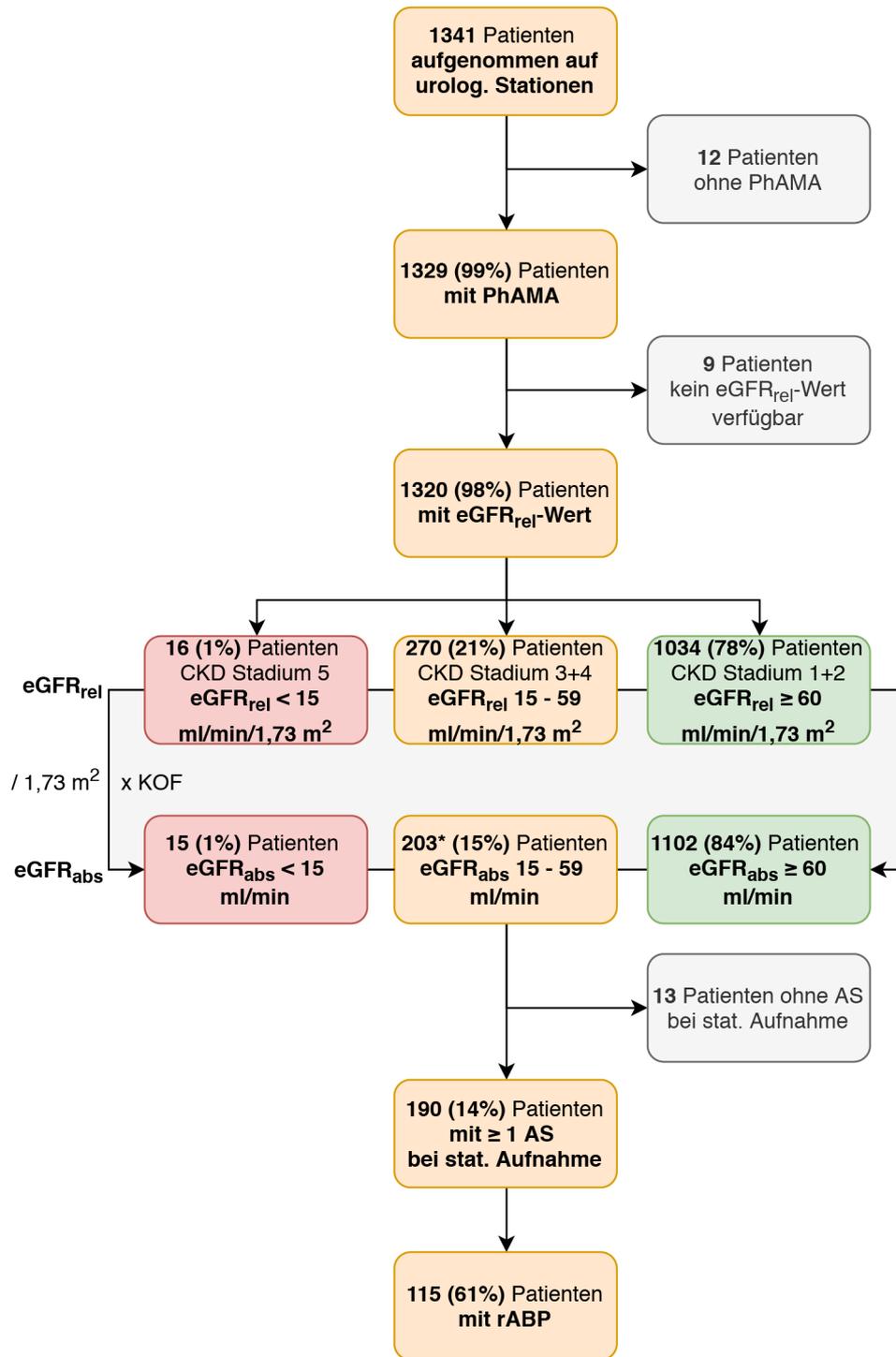
3.1.1 Studienpopulation

Im sechsmonatigen Studienzeitraum der ersten Phase erfolgten 1341 stationäre Aufnahmen auf die urologischen Studienstationen des LMU Klinikums München. 1320 Patienten erfüllten alle Einschlusskriterien inklusive einer PhAMA und dem Vorliegen eines aktuellen $eGFR_{rel}$ -Wertes (Abbildung 5). Im Median waren die eingeschlossenen Patienten 67 (Spannweite 18-94) Jahre alt und der Hauptteil war männlich (83%). Demografische und klinische Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 dargestellt. 270 (21%) der 1320 eingeschlossenen Patienten wurden mit einer $eGFR_{rel}$ von 15-59 ml/min/1,73 m² und 16 (1%) Patienten mit einer $eGFR_{rel} < 15$ ml/min/1,73 m² identifiziert.

Nach Umrechnen der relativen in die absolute $eGFR$ verblieben noch 203 (15%) der Patienten in dem kritischen $eGFR$ -Bereich von 15-59 ml/min. Die verbliebenen Patienten waren im Vergleich zu den Patienten mit $eGFR_{abs} \geq 60$ ml/min älter (Median Alter 76 (Spannweite 30-94) zu 66 (Spannweite 18-94) Jahre) und hatten signifikant mehr Grunderkrankungen wie arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung oder Hypercholesterinämie. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Vorliegen einer Prostatahyperplasie ($p=0,98$), Diabetes mellitus Typ 2 ($p=0,32$) und Stauung/Abflussstörung der Harnröhre/des Harnleiters ($p=0,08$) festgestellt werden. Patienten mit $eGFR_{abs}$ 15-59 ml/min nahmen bei Aufnahme mehr Arzneimittel (Median Arzneimittel 5 (Spannweite 0-17) zu 3 (Spannweite 0-17)) als Patienten mit $eGFR_{abs} > 60$ ml/min (Tabelle 2).

Wurden Frauen und Männer mit $eGFR_{abs}$ von 15-59 ml/min verglichen, zeigten die männlichen Patienten einen höheren BMI und eine größere KOF. Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied im Alter ($p=0,31$), der Anzahl der Arzneimittel bei Aufnahme ($p=0,62$) und der $eGFR_{abs}$ ($p=0,69$). Die Grunderkrankungen unterschieden sich bezüglich Hyperurikämie und koronarer Herzerkrankung.

Wurden Patienten im Alter von < 65 und ≥ 65 Jahren verglichen, unterschieden sich die $eGFR_{abs}$ -Werte nicht signifikant ($p=0,88$). Allerdings nahmen die älteren Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme signifikant mehr Arzneimittel ein.



*+6 Patienten (Stadium 5->4 (n=1), 2->3 (n=5); -73 Patienten (Stadium 3a->2 (n=72), 3b->2 (n=1))

PhAMA: Pharmazeutische Arzneimittelanamnese; **CKD:** chronic kidney disease; **eGFR:** estimated glomerular filtration rate; **eGFR_{rel}:** relative eGFR [ml/min/1,73 m²]; **eGFR_{abs}:** absolute eGFR; **KOF:** Körperoberfläche; **AS:** Arzneistoff; **rABP:** renale arzneimittelbezogene Probleme.

Abbildung 5 Patientenflow-Chart der sechsmonatigen Beobachtungsstudie (Phase 1).

Ergebnisse

Tabelle 2 Demografische und klinische Patientencharakteristika von allen Patienten mit pharmazeutischer Arzneimittelanamnese und absolutem eGFR-Wert im sechsmonatigem Studienzeitraum.

Werte sind als Median (Spannweite) oder n (%) angegeben. **AM**: Arzneimittel.

eGFR _{abs} [ml/min]	Insgesamt	< 15	15-59	≥ 60
Patienten	1320 ^a (100,0)	15 (1,1)	203 (15,4)	1102 (83,5)
Männlich	1090 (82,6)	10 (66,7)	149 (73,4)	931 (84,5)
Alter [Jahre]	67 (18-94)	72 (33-93)	76 (30-94)	66 (18-94)
18-39	99 (7,5)	1 (6,7)	1 (0,5)	97 (8,8)
40-59	282 (21,4)	3 (20,0)	15 (7,4)	264 (24,0)
60-64	165 (12,5)	0 (0,0)	19 (9,4)	146 (13,2)
65-74	394 (29,8)	4 (26,7)	51 (25,1)	339 (30,8)
≥ 75	380 (28,8)	7 (46,7)	117 (57,6)	256 (23,2)
eGFR_{abs} [ml/min]	94 (9-213)	11 (9-14)	45 (15-59)	100 (60-213)
Gewicht [kg]	80 (32-161)	72 (45-104)	74 (35-127)	81 (32-161)
Größe [cm]	175 (148-199)	170 (156-183)	171 (148-188)	176 (150-199)
BMI [kg/m²]	25,8 (13,0-51,9)	23,1 (17,4-37,3)	24,6 (13,0-38,7)	26,0 (13,7-51,9)
< 18,5	30 (2,3)	2 (13,3)	6 (3,0)	22 (2,0)
18,5-24,9	517 (39,2)	9 (60,0)	103 (50,7)	409 (37,1)
25-29,9	522 (39,5)	2 (13,3)	67 (33,0)	451 (40,9)
≥ 30	251 (19,0)	2 (13,3)	27 (13,3)	220 (20,0)
KOF [m²]	1,97 (1,17-2,86)	1,87 (1,40-2,20)	1,88 (1,26-2,55)	1,99 (1,17-2,86)
AM bei Aufnahme	3 (0-20)	8 (1-13)	5 (0-17)	3 (0-17)
0	233 (17,7)	0 (0,0)	13 (6,4)	220 (20,0)
1-5	661 (50,1)	3 (20,0)	94 (46,3)	564 (51,2)
6-10	342 (25,9)	8 (53,3)	70 (34,5)	264 (24,0)
> 10	84 (6,4)	4 (26,7)	26 (12,8)	54 (4,9)
Komorbiditäten				
Arterielle Hypertonie	655 (49,6)	13 (86,7)	140 (69,0)	502 (45,6)
Diabetes mellitus Typ 2	192 (14,5)	3 (20,0)	34 (16,7)	155 (14,1)
Hypercholesterinämie	317 (24,0)	7 (46,7)	62 (30,5)	248 (22,5)
Koronare Herzerkrankung	114 (8,6)	3 (20,0)	33 (16,3)	78 (7,1)
Herzinsuffizienz	38 (2,9)	2 (13,3)	18 (8,9)	18 (1,6)
Lungenerkrankung	94 (7,1)	1 (6,7)	21 (10,3)	72 (6,5)
Hyperurikämie	132 (10,0)	4 (26,7)	35 (17,2)	93 (8,4)
Prostatahyperplasie	317 (29,1 ^b)	3 (30,0 ^b)	49 (32,9 ^b)	265 (28,5 ^b)
Stauung/Abflussstörung (Harnröhre/-leiter)	203 (15,4)	6 (40,0)	39 (19,2)	158 (14,3)
Hydronephrose	250 (18,9)	8 (53,3)	87 (42,9)	155 (14,1)
Nierentransplantation	6 (0,5)	1 (6,7)	2 (1,0)	3 (0,3)

^a222 (16,8%) Patienten erneut aufgenommen.

^bProzentzahl bezieht sich nur auf männliche Patienten.

3.1.2 Relative versus absolute eGFR

Bei stationärer Aufnahme wiesen 270 von 1320 (21%) Patienten eine $eGFR_{rel}$ von 15-59 ml/min/1,73 m² auf. Die mediane KOF aller Patienten war mit 1,97 m² (Spannweite 1,17-2,86) deutlich höher als die als Standard in der CKD-EPI-Formel verwendete KOF von 1,73 m². Beim Einbezug der aktuellen KOF der Patienten und Umrechnen auf die absolute eGFR, fielen 67 (5.1%) Patienten aus dem kritischen $eGFR_{abs}$ -Bereich von 15-59 ml/min. Insgesamt wurden nach Umrechnung auf die individuelle KOF der Patienten 203 von 1320 (15%) Patienten mit einer $eGFR_{abs}$ von 15-59 ml/min identifiziert. Abbildung 6 zeigt die Anteile der Patienten, die je nach verwendeter eGFR (relativ versus absolut), errechnet mit der CKD-EPI Formel, in die jeweiligen eGFR-Kategorien eingeteilt wurden.

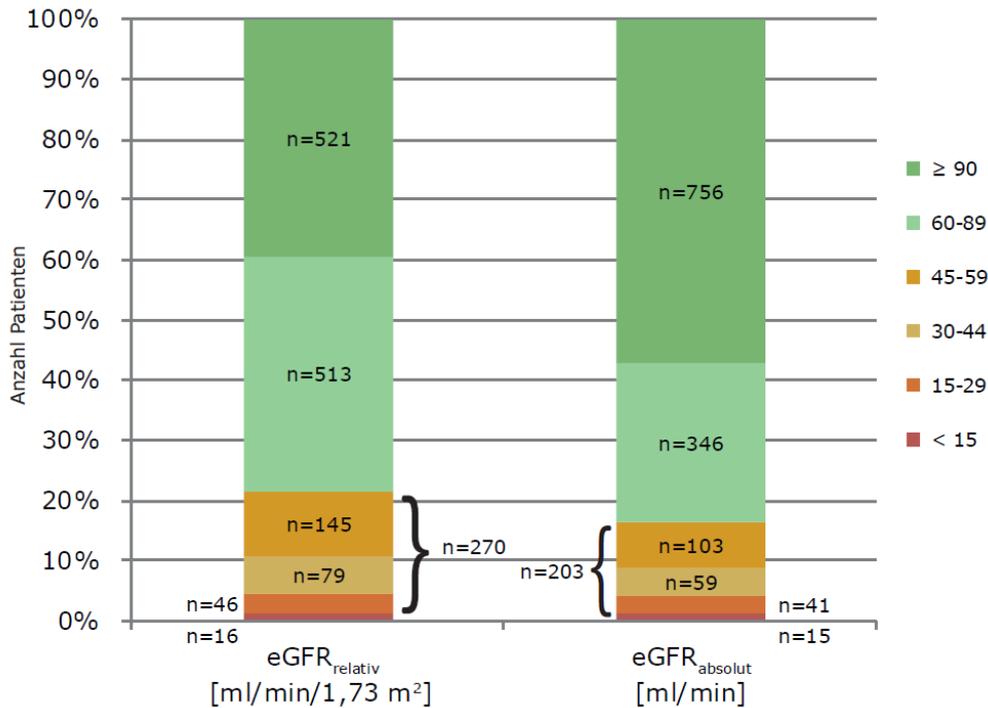


Abbildung 6 Anteil der Patienten in den jeweiligen eGFR-Kategorien entsprechend der relativen versus absoluten eGFR nach CKD-EPI-Formel in Studienphase 1 (n=1320).

3.1.3 ‚Renal Risk Drugs‘

Anschließend wurde die Häufigkeit des Einsatzes von ‚Renal Risk Drugs‘ (RRD) und das Vorhandensein von renalen arzneimittelbezogenen Problemen (rABP) bei Patienten mit eGFR_{abs} von 15-59 ml/min ermittelt. 190 (94%) der 203 Patienten nahmen ≥ 1 Arzneistoff (AS) zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme ein. Insgesamt wurden 1209 Arzneimittel-Einnahmen dokumentiert. Dies entspricht einer medianen Anzahl von 6 Arzneimitteln (Spannweite 1-18) pro Patient (Tabelle 3). Davon wurden 660 (55%) Arzneimittel als RRD mit einem Median von 3 (Spannweite 0-11) RRD pro Patient identifiziert. In den 1209 Arzneimittel-Einnahmen waren insgesamt 218 unterschiedliche Arzneistoffe vertreten. Davon wurden 113 (52%) Arzneistoffe als RRD eingestuft. Von den 660 RRD-Einnahmen führten 264 (40%) zu rABP, 76 verschiedene Arzneistoffe waren involviert. Dies betraf also 22% aller Medikamente und 40% der RRD. Enoxaparin und Colecalciferol, gefolgt von Ramipril, Spironolacton, Hydrochlorothiazid, Simvastatin und Metformin wurden am häufigsten mit manifesten oder potentiellen renalen arzneimittelbezogenen Problemen (rABP) in Verbindung gebracht. Weitere Substanzen sind in Abbildung 7 dargestellt.

Tabelle 3 Anzahl der ‚Renal Risk Drugs‘ (RRD) der Patienten mit einer eGFR_{abs} 15-59 ml/min und ≥ 1 Arzneimittel (AM) bei Aufnahme in Studienphase 1 (n=190).

Werte sind als Median (Spannweite) oder n (%) angegeben.

	Insgesamt	eGFR _{abs} [ml/min]		
		15-29	30-44	45-59
Patienten	190 (100,0)	39 (20,5)	56 (29,5)	95 (50,0)
AM bei Aufnahme pro Patient	1209 (100,0) 6 (1-18)	278 (23,0) 6 (1-18)	361 (29,9) 6 (1-17)	570 (47,1) 5 (1-14)
RRD pro Patient	660 (54,7) 3 (0-11)	160 (57,5) 4 (0-11)	187 (51,8) 3 (0-10)	313 (54,9) 3 (0-9)
RRD mit rABP	264 ^a (21,8 ^b)	107 ^a (38,5 ^b)	85 ^a (23,5 ^b)	72 ^a (12,6 ^b)

^aArzneistoffe (AS) wurden einzeln gewertet, wenn AS-Kombination gegeben wurden, die die Nierenfunktion weiter vermindern können (drei AS pro Interaktion)

^bProzentzahl bezieht sich auf AS bei Aufnahme

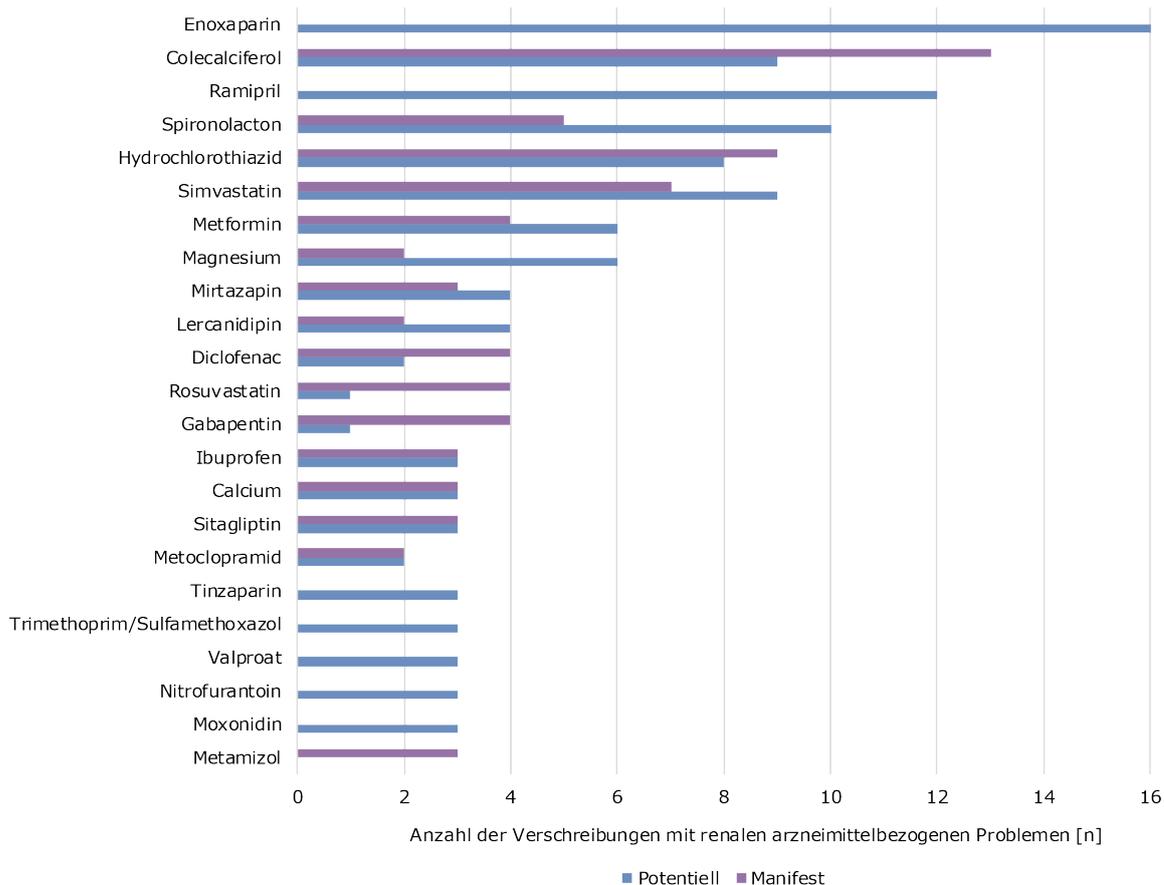


Abbildung 7 ‚Renal Risk Drugs‘, die in Studienphase 1 am häufigsten mit manifesten oder potentiellen renalen arzneimittelbezogenen Problemen (rABP) in Verbindung gebracht wurden.

3.1.4 Renale arzneimittelbezogene Probleme und Interventionen

Bei 115 (61%) der 190 Patienten (eGFR_{abs} von 15-59 ml/min und ≥ 1 Arzneimittel) wurde mindestens ein rABP bei stationärer Aufnahme identifiziert. Insgesamt wurden 260 rABP dokumentiert. Dies entspricht einer medianen Anzahl von 2 (Spannweite 0-10) rABP pro Patient (Tabelle 4). Es wurden mehr manifeste (58,5%) als potentielle (41,5%) rABP erfasst. 37 von 115 (32%) Patienten zeigten nur potentielle rABP, 50 von 115 (43%) Patienten nur manifeste rABP und 28 von 115 (24%) Patienten sowohl manifeste als auch potentielle rABP. Im Median hatten die Patienten 1 (Spannweite 1-4) potentielles rABP und 1 (Spannweite 1-9) manifestes rABP pro Patient. Der Hauptanteil der rABP betraf die ‚Sicherheit der Behandlung‘ (n=222/260, 85%). Die häufigsten Ursachen waren ‚Dosis zu hoch‘ (n=103/260, 40%), ‚Nicht optimaler AS‘ (n=91/260, 35%) und ‚Kontraindikation‘ (n=50/260, 19%). Die häufigsten Interventionen, die zum Lösen des rABP notwendig gewesen wären, waren für manifeste rABP ‚Monitoring‘ (n=77) und

‚Anpassung der Dosierung‘ (n=57) und für potentielle rABP ‚Anpassung der Dosierung‘ (n=47) und ‚Wechsel/Absetzen des AS‘ (n=38). In Abbildung 8 sind die rABP abhängig von den eGFR-Kategorien, sowie der Anteil von manifesten und potentiellen rABP, dargestellt. Je geringer die eGFR der Patienten, desto mehr rABP wurden identifiziert.

Tabelle 4 Renale arzneimittelbezogene Probleme (rABP) der Patienten mit einer eGFR_{abs} 15-59 ml/min und ≥ 1 Arzneistoff (AS) in Studienphase 1 und Interventionen, die an die Verschreiber hätten erfolgen sollen.

Werte sind als Median (Spannweite) oder n (%) angegeben. **rABP**: renale arzneimittelbezogene Probleme; **AS**: Arzneistoff; **NiFu**: Nierenfunktion; **CK**: Kreatininkinase; **UAW**: Unerwünschte Arzneimittelwirkung.

	Insgesamt	eGFR _{abs} [ml/min]		
		15-29	30-44	45-59
Patienten	190 (100,0)	39 (20,5)	56 (29,5)	95 (50,0)
Patienten mit rABP	115 (60,5)	31 (79,5)	35 (62,5)	49 (51,6)
rABP pro Patient	260 (100,0) 2 (1-10)	105 (40,4) 2 (1-10)	85 (32,7) 2 (1-7)	70 (26,9) 2 (1-7)
Potentielle rABP ^a mit nur ‚Monitoring‘ ^b	108 (41,5) 10 (9,3 [#])	14 (13,3) 0 (0,0)	61 (71,8) 6 (10,0 [#])	33 (47,1) 4 (12,1 [#])
Manifeste rABP ^c mit nur ‚Monitoring‘ ^b	152 (58,5) 57 (37,2 [#])	91 (86,7) 26 (28,6 [#])	24 (28,2) 14 (56,0 [#])	37 (52,9) 17 (45,9 [#])
Sicherheit der Behandlung	222 (85,4)	89 (84,8)	63 (74,1)	70 (100,0)
Wirksamkeit der Behandlung	38 (14,6)	16 (15,2)	22 (25,9)	0 (0,0)
Ursachen				
Kontraindikation	50 (19,2)	22 (21,0)	22 (25,9)	6 (8,6)
Dosis zu hoch	103 (39,6)	45 (42,9)	26 (30,6)	32 (45,7)
Falsches Dosierungsintervall	2 (0,8)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,4)
Nicht optimaler AS	91 (35,0)	35 (33,3)	34 (40,0)	22 (31,4)
AS, der eine weitere Nierenfunktions- einschränkung hervorrufen kann	12 (4,6)	1 (1,0)	3 (3,5)	8 (11,4)
AS-Kombination, die NiFu weiter vermindern kann	2 (0,8)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,4)
Pharmazeutischer Vorschlag für Intervention^d, die an die Verschreiber hätte erfolgen sollen				
Wechsel/Absetzen des AS	65 (21,5)	24 (19,2)	26 (26,0)	15 (19,5)
Anpassung der Dosierung	104 (34,4)	45 (36,0)	26 (26,0)	33 (42,8)
Anpassung des Dosierungsintervalls	2 (0,7)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (1,3)
Neuen AS ansetzen	22 (7,3)	9 (7,2)	13 (13,0)	0 (0,0)
‚Monitoring‘ z.B. Elektrolyte, CK, UAW	109 (36,1)	46 (36,8)	35 (35,0)	28 (36,4)

[#]Prozentzahl bezieht sich auf potentielle oder manifeste rABP.

a: eGFR muss regelmäßig kontrolliert werden, wenn weitere Verminderung, dann evtl. Anpassung erforderlich.

b: ‚Monitoring‘ als einzige Intervention: Serumblutlevel (z.B. Elektrolyte) oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen müssen überwacht werden.

c: rABP ist bei dem aktuellen eGFR-Wert präsent.

d: Zum Lösen eines rABP konnten mehrere Interventionen notwendig sein.

Ergebnisse

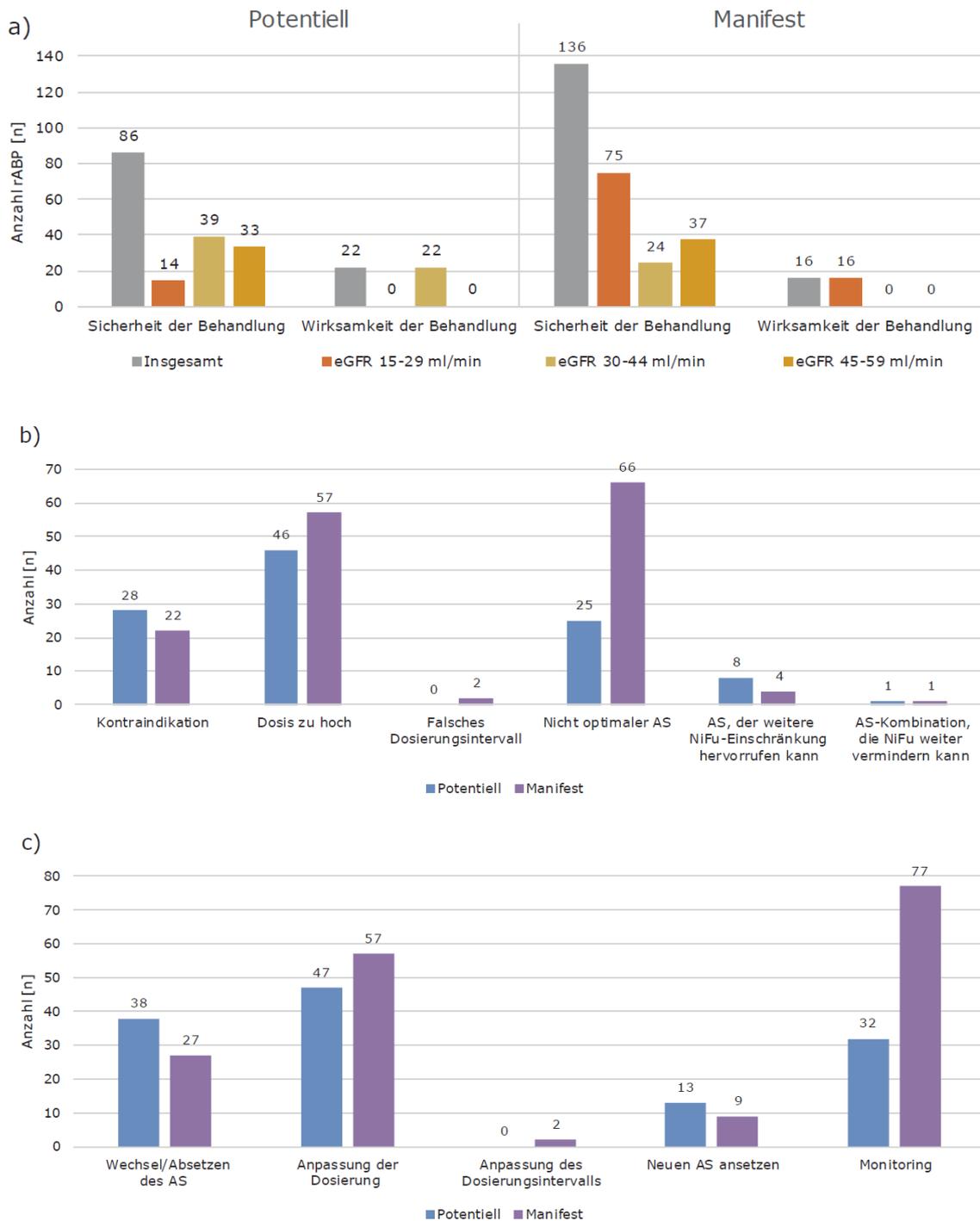


Abbildung 8 Charakterisierung der potentiellen und manifesten renalen arzneimittelbezogenen Probleme (rABP; n=260) und Interventionen in Studienphase 1.

a: Art des rABP

b: Ursache des rABP

c: Pharmazeutischer Vorschlag für Intervention an Verschreiber

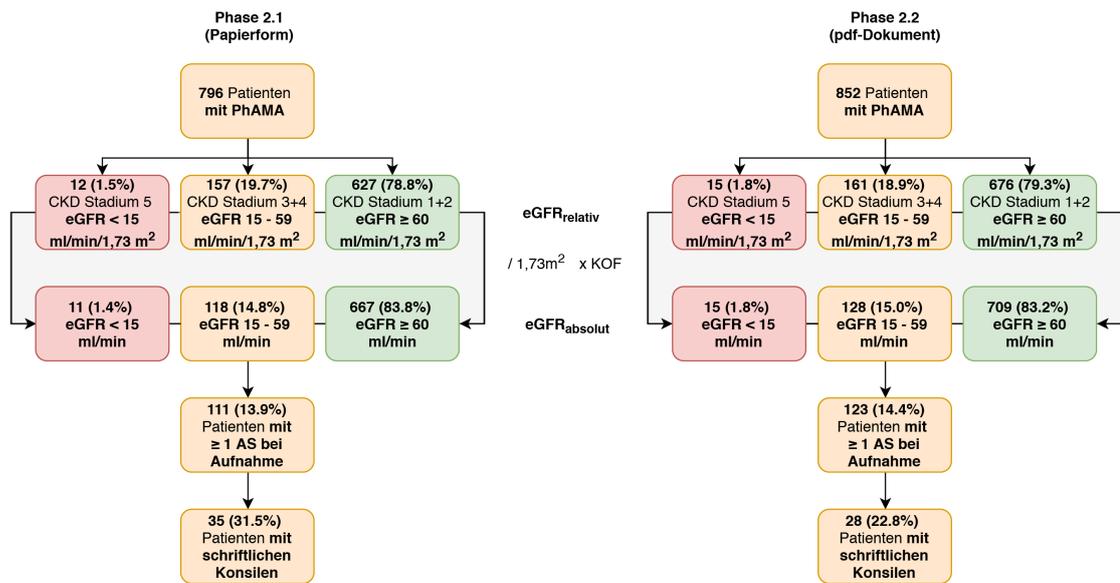
3.2 Phase 2

3.2.1 Studienpopulation

Im sechsmonatigen Studienzeitraum (6 Monate Intervention, 1 Monat Pause) der zweiten Phase wurden insgesamt 1648 Patienten (80% männlich; Alter Median 67 Jahre, Spannweite 18-97) in die Studie eingeschlossen. Diese Patienten erfüllten alle Einschlusskriterien, inklusive einer PhAMA und aktuellem $eGFR_{rel}$ -Wert, und wurden in die Kategorien nach KDIGO eingeteilt. Es zeigten 318 von 1648 (19,3%) Patienten eine $eGFR_{rel}$ von 15-59 ml/min/1,73 m² (Phase 2.1 n=157; Phase 2.2 n=161) und 27 von 1648 (1,6%) Patienten eine $eGFR_{rel}$ von < 15 ml/min/1,73 m² (Phase 2.1 n=12; Phase 2.2 n=15) (Abbildung 9). Nach Umrechnen der relativen in die absolute $eGFR$ mit der individuellen KOF der Patienten verblieben noch 246 von 1648 (15%) Patienten mit einer $eGFR_{abs}$ von 15-59 ml/min (Phase 2.1 n=118; Phase 2.2 n=128). Von diesen Patienten nahmen 234 (95%) ≥ 1 Arzneistoff zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme ein und ihre Medikation wurde auf rABP überprüft (Phase 2.1 n=111; Phase 2.2 n=123). Demografische und klinische Patientencharakteristika sind in Tabelle 5 dargestellt. Vergleicht man alle eingeschlossenen Patienten der Phase 2.1 (n=111) mit Phase 2.2 (n=123), zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Geschlecht ($p=0,45$), Alter ($p=0,64$), KOF ($p=0,08$) und BMI ($p=0,19$). Die Patienten unterschieden sich aber signifikant im Auftreten einer NI und in der Anzahl von Arzneimitteln bei stationärer Aufnahme.

Vergleicht man die Patienten mit und ohne rABP der beiden Phasen miteinander, so zeigte sich, dass die Patienten mit rABP mit im Median 9 vs. 6 signifikant mehr Arzneimittel einnahmen ($p<0,05$). Zudem zeigten diese Patienten geringere $eGFR$ -Werte. Kein signifikanter Unterschied bestand bezüglich Alter, KOF, BMI und Geschlecht der Patienten (Tabelle 5).

Bei Vergleich der Patienten der Phase 2.1 und Phase 2.2, bei denen rABP festgestellt wurden, zeigte sich kein relevanter Unterschied beim Alter, Geschlecht, KOF, BMI, der $eGFR$ sowie der Anzahl an Arzneimitteln (Tabelle 6). Die klinischen Patientencharakteristika sind somit miteinander vergleichbar.



PhAMA: Pharmazeutische Arzneimittelanamnese; **CKD:** chronic kidney disease; **eGFR:** estimated glomerular filtration rate; **eGFR_{rel}:** relative eGFR [ml/min/1,73 m²]; **eGFR_{abs}:** absolute eGFR; **KOF:** Körperoberfläche; **AS:** Arzneistoff.

Abbildung 9 Patientenflow-Chart der Studienphase 2, getrennt in Studienphase 2.1 (Papierform, 3 Monate) und Studienphase 2.2 (pdf-Dokument elektronisch, 3 Monate).

Ergebnisse

Tabelle 5 Demografische und klinische Patientencharakteristika der in Studienphase 2 eingeschlossenen Patienten mit einer eGFR_{abs} von 15-59 ml/min und ≥ 1 Arzneimittel.

Werte sind als Mittelwert \pm SD, Median (Spannweite) oder n (%) angegeben. **rABP**: renales arzneimittelbezogenes Problem; **AM**: Arzneimittel; **KOF**: Körperoberfläche, **BMI**: body mass index.

Phase 2.1	Insgesamt	Patienten mit rABP	Patienten ohne rABP	p-Wert
Patienten	111 (100,0)	35 (31,5)	76 (68,5)	
Männlich	86 (77,5)	28 (80,0)	58 (76,3)	0,666 ^a
Alter [Jahre]	75 (28-92)	74 (28-87)	75 (30-92)	0,523 ^b
KOF [m²]	1,88 \pm 0,2	1,94 \pm 0,3	1,85 \pm 0,2	0,066 ^c
BMI [kg/m²]	24,8 (14,8-68,8)	26,0 (18,4-68,8)	24,5 (14,8-40,8)	0,081 ^b
eGFR_{abs}	46 (16-59)	40 (21-59)	50 (16-59)	0,397 ^a
15-29 ml/min	14 (12,6)	5 (14,3)	9 (11,8)	
30-44 ml/min	34 (30,6)	19 (54,3)	15 (19,7)	<0,020 ^a
45-59 ml/min	63 (56,8)	11 (31,4)	52 (68,4)	
AM bei Aufnahme pro Patient	785 (100,0) 6 (1-18)	298 (38,0) 9 (1-18)	487 (62,0) 6 (1-17)	0,015 ^b

Phase 2.2	Insgesamt	Patienten mit rABP	Patienten ohne rABP	p-Wert
Patienten	123 (100,0)	28 (22,8)	95 (77,2)	
Männlich	76 (61,8)	18 (64,3)	58 (61,1)	0,757 ^a
Alter [Jahre]	76 (30-94)	78 (30-94)	76 (32-94)	0,146 ^b
KOF [m²]	1,85 \pm 0,3	1,88 \pm 0,3	1,84 \pm 0,2	0,549 ^c
BMI [kg/m²]	25,2 (15,6-69,1)	25,4 (16,8-69,1)	24,7 (15,6-46,7)	0,921 ^b
eGFR_{abs}	43 (15-59)	34 (21-59)	46 (15-59)	0,382 ^a
15-29 ml/min	15 (12,2)	6 (21,4)	9 (9,5)	
30-44 ml/min	49 (39,8)	14 (50,0)	35 (36,8)	0,042 ^a
45-59 ml/min	59 (48,0)	8 (28,6)	51 (53,7)	
AM bei Aufnahme pro Patient	855 (100,0) 7 (1-20)	240 (28,1) 9 (2-17)	615 (71,9) 6 (1-20)	0,026 ^b

a *Chi*²-Test

b *Mann-Whitney-U*-Test

c *Student's-t*-Test

Tabelle 6 Vergleich der demografischen und klinischen Patientencharakteristika der Patienten mit rABP in Studienphase 2.

Werte sind als Mittelwert \pm SD, Median (Spannweite) oder n (%) angegeben. **rABP**: renales arzneimittelbezogenes Problem; **AM**: Arzneimittel; **KOF**: Körperoberfläche, **BMI**: body mass index.

Patienten mit rABP	Insgesamt	Phase 2.1	Phase 2.2	p-Wert
Patienten	63 (26,9)	35 (31,5)	28 (22,8)	
Männlich	46 (73,0)	28 (80,0)	18 (64,3)	0,163 ^a
Alter [Jahre]	76 (28-94)	74 (28-87)	78 (30-94)	0,131 ^b
KOF [m²]	1,91 \pm 0,3	1,94 \pm 0,3	1,88 \pm 0,3	0,470 ^c
BMI [kg/m²]	25,6 (16,8-69,1)	26,0 (18,4-68,8)	25,4 (16,8-69,1)	0,439 ^b
eGFR_{abs}	36 (21-59)	40 (21-59)	34 (21-59)	0,405 ^a
15-29 ml/min	11 (17,5)	5 (14,3)	6 (21,4)	
30-44 ml/min	33 (52,4)	19 (54,3)	14 (50,0)	0,759 ^a
45-59 ml/min	19 (30,2)	11 (31,4)	8 (28,6)	
AM bei Aufnahme	538 (100,0)	298 (55,4)	240 (44,6)	
pro Patient	9 (1-18)	9 (1-18)	9 (2-17)	0,983 ^b
AM mit rABP	110 [#] (20,5)	64 [#] (21,5)	46 [#] (19,2)	
rABP	105 (100,0)	60 (57,1)	45 (42,9)	
pro Patient	1 (1-5)	1 (1-5)	1 (1-5)	

a *Chi*²-Test

b *Mann-Whitney-U*-Test

c *Student's-t*-Test

[#]Arzneistoffe (AS) wurden einzeln gewertet, wenn AS-Kombination gegeben wurden, die die Nierenfunktion weiter vermindern können (zwei oder drei AS pro Interaktion); ein AS kann ein potentielles und manifestes rABP aufweisen.

3.2.2 Relative versus absolute eGFR

In der zweiten Phase der Studie wurden 318 von 1648 (19%) Patienten mit einer $eGFR_{rel}$ von 15-59 ml/min/1,73 m² erfasst. Nach Umrechnen der relativen in die absolute eGFR mit der individuellen KOF der Patienten fielen 72 von 1648 (4%) Patienten aus dem kritischen Bereich, sodass noch 246 von 1648 (15%) Patienten mit einer $eGFR_{abs}$ von 15-59 ml/min verblieben. Abbildung 10 zeigt den Anteil der Patienten in den jeweiligen eGFR-Kategorien abhängig von der relativen oder absoluten eGFR nach CKD-EPI-Formel.

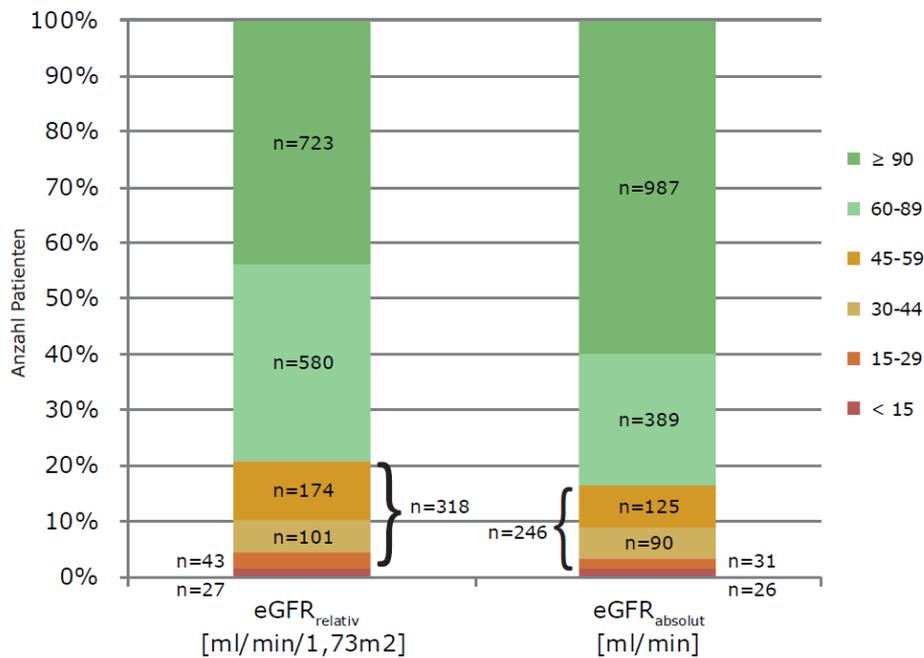


Abbildung 10 Anteil der Patienten in den jeweiligen eGFR-Kategorien entsprechend der relativen versus absoluten eGFR nach CKD-EPI-Formel in Studienphase 2 (n=1648).

3.2.3 Renale arzneimittelbezogene Probleme und Interventionen

Die Anzahl der detektierten rABP in Phase 2 betrug 105. Insgesamt wurde bei der Medikation von 63 (27%) der 234 eingeschlossenen Patienten ein oder mehrere rABP identifiziert. Abhängig von der individuellen eGFR_{abs} der Patienten wurden 59 (56%) manifeste und 46 (44%) potentielle rABP dokumentiert. Der größte Anteil der rABP betraf die ‚Sicherheit der Behandlung‘ (n=89, 85%). Die Hauptursachen, die zum Auftreten eines rABP führten, waren ‚Dosis zu hoch‘ (n=39, 37%), ‚Nicht optimaler AS‘ (n=25, 24%) und ‚Kontraindikation‘ (n=19, 18%). Insgesamt wurden 150 Interventionen auf Grund von rABP an die Stationsärzte übermittelt mit den häufigsten Empfehlungen ‚Wechsel/Absetzen des AS‘ (n=54, 36%), ‚Anpassung der Dosierung‘ (n=44, 29%) und ‚Monitoring von Serumblutlevel oder UAW‘ (n=39, 26%). Außerdem hatten 2 (4.3%) potentielle und 6 (10.2%) manifeste rABP als einzige Intervention ‚Monitoring‘ (Potentiell: Phase 2.1 n=2 (9%), Phase 2.2 n=0 (0%); manifest: Phase 2.1 n=5 (14%), Phase 2.2 n=1 (5%)). Die detaillierte Verteilung der rABP in Phase 2.1 und 2.2 sind in Tabelle 7 und Abbildung 11 dargestellt.

Die rABP betrafen 110 (21%) von 538 Arzneimitteln zum Zeitpunkt der stationären Patientenaufnahme (Tabelle 6). Diese bezogen sich auf insgesamt 38 verschiedene Arzneistoffe. Die Substanzklassen, die u.a. rABP aufwiesen, waren *Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika* (n=18, 17%), *Diuretika* (n=15, 14%), *Antidiabetika, exkl. Insuline* (n=12, 11%), *Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen* (n=12, 11%), *Vitamin D und Analoga* (n=10, 9%), *Antithrombotische Mittel* (n=9, 8%) und *Mineralstoffe* (n=6, 6%) (Abbildung 12).

Tabelle 7 Renale arzneimittelbezogene Probleme (rABP) und Interventionen der Patienten mit eGFR_{abs} 15-59 ml/min und ≥ 1 Arzneistoff (AS) in Studienphase 2.

Werte sind als n (%) angegeben. **rABP**: renale arzneimittelbezogene Probleme; **AS**: Arzneistoff; **NiFu**: Nierenfunktion; **CK**: Kreatininkinase; **UAW**: Unerwünschte Arzneimittelwirkung.

	Insgesamt	Phase 2.1	Phase 2.2
Patienten	234 (100,0)	111 (47,4)	123 (52,6)
Patienten mit rABP	63 (26,9)	35 (55,6)	28 (44,4)
rABP	105 (100,0)	60 (57,1)	45 (42,9)
pro Patient	1 (1-5)	1 (1-5)	1 (1-5)
Potentiell ^a	46 (43,8)	23 (38,3)	23 (51,1)
mit nur ‚Monitoring‘ ^b	2 (4,3 [#])	2 (8,7 [#])	0 (0,0 [#])
Manifest ^c	59 (56,2)	37 (61,7)	22 (48,9)
mit nur ‚Monitoring‘ ^b	6 (10,2 [#])	5 (13,5 [#])	1 (4,6 [#])
Sicherheit der Behandlung	89 (84,8)	46 (76,7)	43 (95,6)
Wirksamkeit der Behandlung	16 (15,2)	14 (23,3)	2 (4,4)
Ursachen			
Kontraindikation	19 (18,1)	8 (13,3)	11 (24,4)
Dosis zu hoch	39 (37,1)	20 (33,3)	19 (42,2)
Falsches Dosierungsintervall	1 (1,0)	1 (1,7)	0 (0,0)
Nicht optimaler AS	25 (23,8)	20 (33,3)	5 (11,1)
AS, der eine weitere Nierenfunktionseinschränkung hervorrufen kann	18 (17,1)	9 (15,0)	9 (20,0)
AS-Kombination, die NiFu weiter vermindern kann	3 (2,9)	2 (3,3)	1 (2,2)
Pharmazeutischer Vorschlag für Intervention^d, die an die Verschreiber übermittelt wurden	150 (100,0)	90 (60,0)	60 (40,0)
Wechsel/Absetzen des AS	54 (36,0)	31 (34,4)	23 (38,3)
Anpassung der Dosierung	44 (29,3)	23 (25,6)	21 (35,0)
Anpassung des Dosierungsintervalls	3 (2,0)	3 (3,3)	0 (0,0)
Neuen AS ansetzen	10 (6,7)	8 (8,9)	2 (3,3)
‚Monitoring‘ z.B. Elektrolyte, CK, UAW	39 (26,0)	25 (27,8)	14 (23,3)
Änderung der Verschreibung bei manifesten rABP^e	29/53 (54,7)	20/32 (62,5)	9/21 (42,9)

[#]Prozentzahl bezieht sich auf potentielle oder manifest rABP.

a: eGFR muss regelmäßig kontrolliert werden, wenn weitere Verminderung, dann evtl. Anpassung erforderlich.

b: ‚Monitoring‘ als einzige Intervention: Serumblutlevel (z.B. Elektrolyte) oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen müssen überwacht werden.

c: rABP ist bei dem aktuellen eGFR-Wert präsent.

d: Zum Lösen eines rABP konnten mehrere Interventionen notwendig sein.

e: Manifest rABP mit ‚Monitoring‘ als einzige Intervention in der Auswertung nicht inkludiert. ‚Monitoring‘ bedeute die Überwachung von Serumblutlevels (z.B. Elektrolyte) oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Ergebnisse

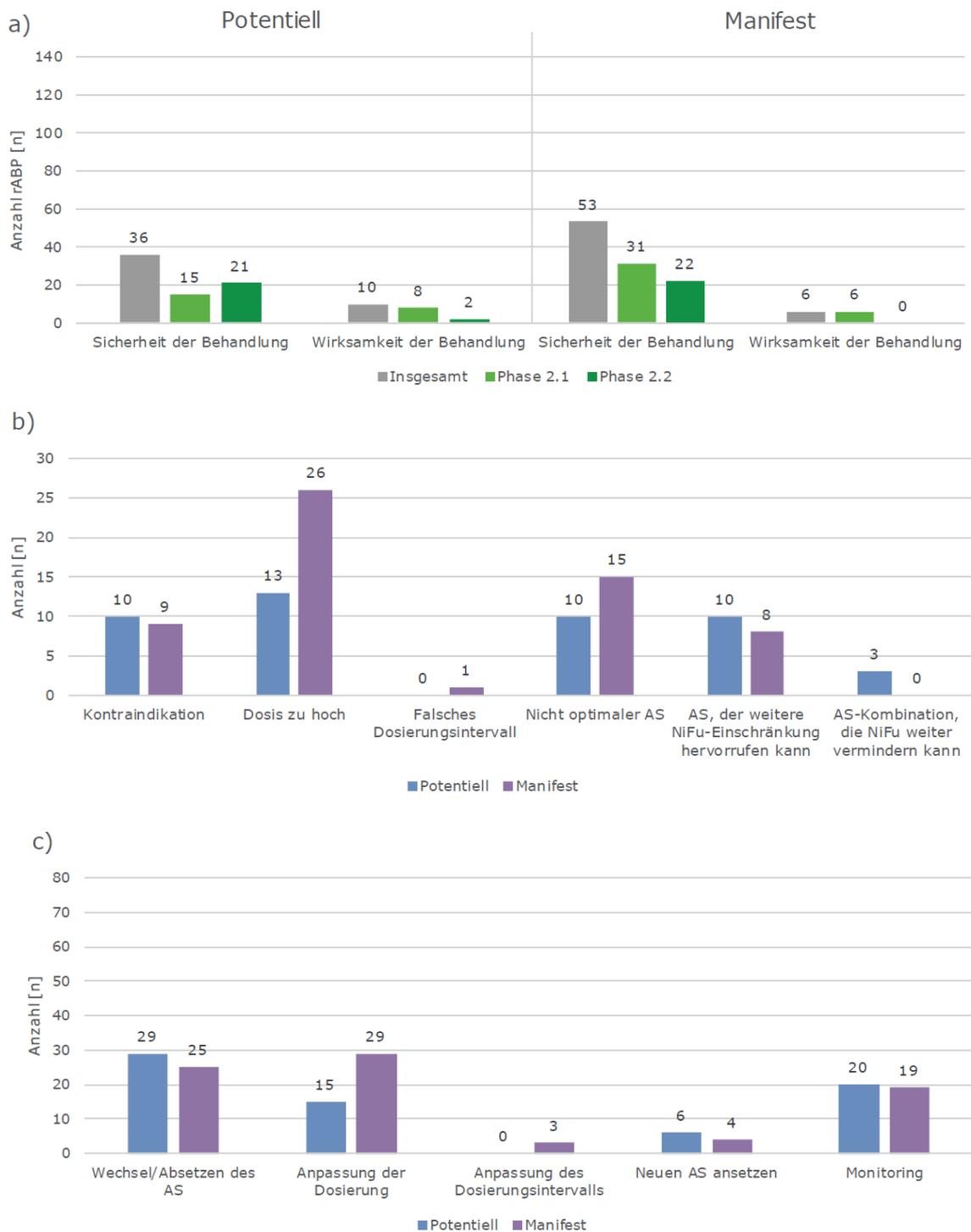


Abbildung 11 Charakterisierung der potentiellen und manifesten renalen arzneimittelbezogenen Probleme (rABP; n=105) und Interventionen in Studienphase 2.

a: Art des rABP

b: Ursache des rABP

c: Pharmazeutischer Vorschlag für Intervention an Verschreiber

Ergebnisse

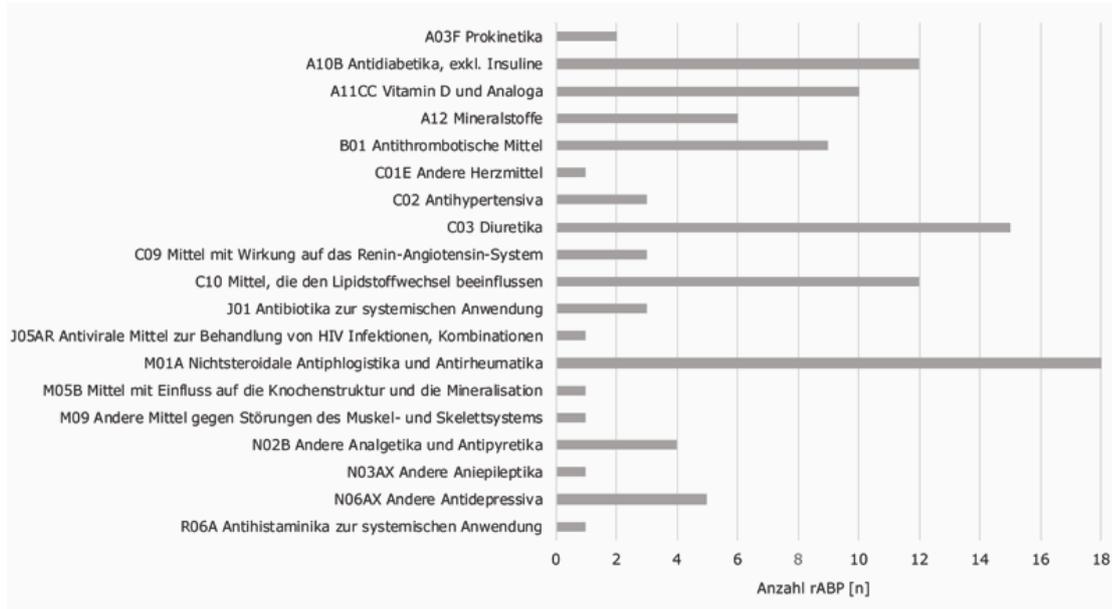


Abbildung 12 Arzneistoffklassen nach ATC-Code, die in Studienphase 2 am häufigsten mit renalen arzneimittelbezogenen Problemen (rABP) in Verbindung gebracht wurden.

3.2.4 Umsetzungsrate: Papier versus digitale Informationsweitergabe

Schriftliche pharmazeutische Konsile wurden in Phase 2.1 bei 35 von 111 (32%) eingeschlossenen Patienten (eGFR_{abs} 15-59 ml/min und ≥ 1 Medikament) in Papierform und in Phase 2.2 bei 28 von 123 (23%) eingeschlossenen Patienten als elektronisches pdf-Dokument an den Stationsarzt übermittelt. Insgesamt wurden 59 manifeste rABP kommuniziert. Die Umsetzung der pharmazeutischen Empfehlung (Verordnungsänderung) wurde für 53 von 59 manifesten rABP evaluiert. Bei sechs manifesten rABP lautete die einzige Intervention ‚Monitoring‘. Die Umsetzung dieser rABP-Intervention konnte nicht ausgewertet werden.

Auf die pharmazeutische Empfehlung folgten bei 29 von 53 (54,7%) rABP eine Veränderung der Verordnung durch den Stationsarzt. Eine höhere Anzahl an Verordnungsänderungen nach Weitergabe des pharmazeutischen Konsils wurde in Phase 2.1 (Papierform, n=20/32 (62,5%)) im Vergleich zu Phase 2.2 (pdf-Dokument plus E-Mail Alert, n=9/21 (42,9%)) vorgenommen (Abbildung 13). Dieser Unterschied zwischen den Phasen 2.1 und 2.2 war statistisch nicht signifikant (p=0,16).

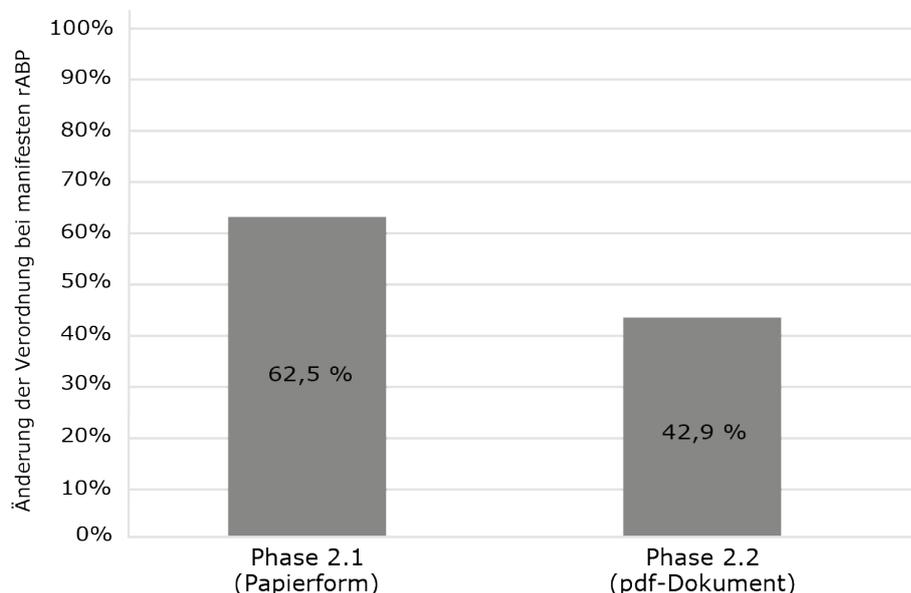


Abbildung 13

Vergleich der Änderung der Arzneimittelverordnung bei manifesten[#] rABP in Phase 2.1 (Papierform, n=20/32) versus Phase 2.2 (elektronisches pdf-Dokument plus E-Mail Hinweis, n=9/21).

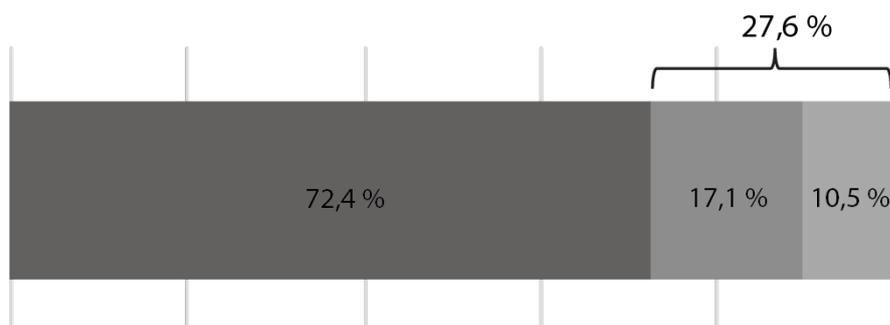
[#]manifest rABP mit nur ‚Monitoring‘ als Intervention wurden *in der Auswertung nicht inkludiert*.

3.3 Umgang mit rABP ohne versus mit ‚Renal Pharmacist Consultant Service‘

Um den Einfluss des ‚Renal Pharmacist Consultant Service‘ auf die stationäre AMTS zu evaluieren, wurden die Änderungen der Arzneimittelverordnung durch den Stationsarzt nach einem pharmazeutischen Konsil in der Phase 2 mit der Phase 1 ohne pharmazeutische Intervention verglichen.

In Phase 1 wurden 152 manifeste rABP identifiziert, wobei 57 ‚Monitoring‘ als einzige Intervention aufwies und hinsichtlich der Umsetzungsevaluation nicht weiter ausgewertet wurden. Insgesamt wurden somit 95 manifeste rABP auf eine Veränderung der Verordnung überprüft. Eine mögliche Anpassung der Verordnung konnte bei 19 von 95 (20,0%) rABP aufgrund mangelnder oder fehlender Dokumentation nicht evaluiert werden. Diese wurden daher für die Analyse nicht weiter berücksichtigt. Bei den verbliebenen 76 rABP wurden 55 (72,4%) von den Stationsärzten während des stationären Aufenthalts der Patienten nicht erkannt und die Verordnung nicht geändert. Bei 21 von 76 (27,6%) rABP wurde die Verordnung geändert. Hiervon wurden jedoch 13 rABP (17,1%) bereits von einem Apotheker bei der standardisierten PhAMA erkannt und über die Weitergabe der Medikationspläne den Stationsärzten kommuniziert. Insgesamt wurden nur 8 rABP (10,5%) ohne pharmazeutischen Input erkannt und die Verordnung geändert (Abbildung 14). In Phase 2 wurden 29 von 53 (54,7%) der pharmazeutischen Empfehlungen zu manifesten rABP von den Stationsärzten umgesetzt.

Die Einführung eines ‚Renal Pharmacist Consultant Service‘ in Phase 2 resultierte in einer signifikanten ($p < 0,01$) Verbesserung der Änderung der Verordnung bei manifesten rABP ($n=29/53$, 54,7%) um 27,1% im Vergleich zur sechsmonatigen, retrospektiven Phase 1 ($n= 21/76$, 27,6%) (Abbildung 15).



Verordnungen mit manifeste rABP in Phase 1 (ohne RPCS) [n]	
■ Verordnung nicht geändert	55
■ Verordnung nach Hinweis bei PhAMA geändert	13
■ Verordnung selbständig geändert	8

Abbildung 14

Änderung der Verordnung bei manifesten[#] rABP (n=76) in Phase 1 (Retrospektive Beobachtungsstudie ohne ‚Renal Pharmacist Consultant Service‘ (RPCS)).

[#]Manifest rABP mit ‚Monitoring‘ als einzige Intervention sowie mit mangelnder oder fehlender Dokumentation der Verordnung wurden in der Auswertung nicht inkludiert.

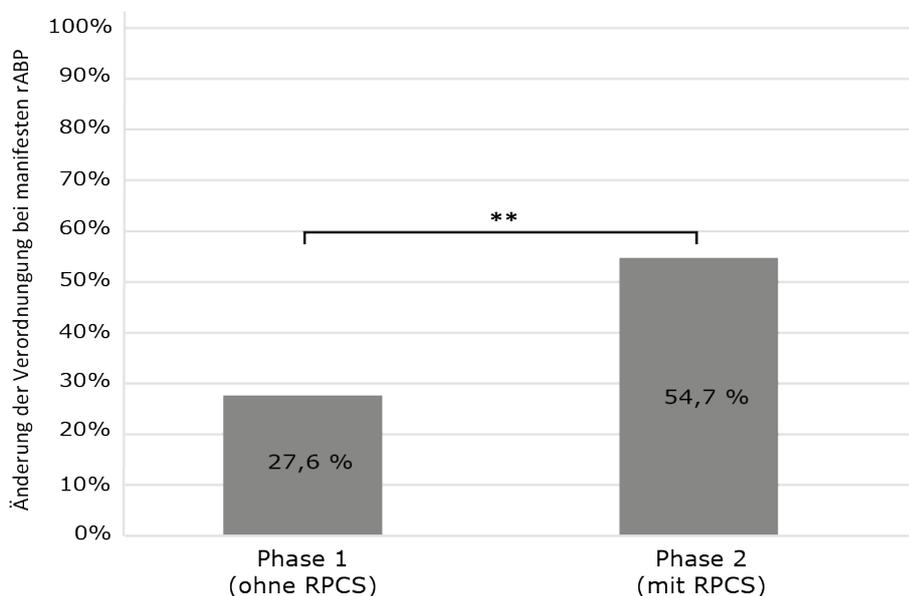


Abbildung 15

Vergleich der Änderung der Verordnung bei manifesten[#] rABP in Phase 1 (Retrospektive Beobachtungsstudie, n=21/76) versus Phase 2 (Implementierung ‚Renal Pharmacist Consultant Service‘ (RPCS), n=29/53).

**p<0,01

[#]Manifest rABP mit ‚Monitoring‘ als einzige Intervention wurden in der Auswertung nicht inkludiert.

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde erstmals für Deutschland untersucht, wie häufig Patienten bei stationärer Aufnahme in eine Urologische Klinik eine Niereninsuffizienz aufweisen und wie sich die korrekte Umrechnung der relativen in die absolute eGFR auf die Verteilung der eGFR-Kategorien auswirkt. Weiterhin wurde evaluiert, welche ‚Renal Risk Drugs‘ (RRD) Risikopatienten im eGFR_{abs}-Bereich von 15-59 ml/min einnehmen und welche renalen arzneimittelbezogenen Probleme (rABP) daraus resultieren. In einem zweiten Studienteil wurde die Umsetzbarkeit und Effektivität eines ‚Renal Pharmacist Consultant Service‘ (RPCS) hinsichtlich der Art und Anzahl pharmazeutischer Empfehlungen und der Umsetzung in der ärztlichen Verordnung evaluiert, sowie zwei Wege der Informationsübermittlung verglichen.

Es wurde gezeigt, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion und renale arzneimittelbezogene Probleme verbreitete Risikofaktoren für die stationäre Arzneimitteltherapiesicherheit bei urologischen Patienten darstellen. Bei korrekter Verwendung der absoluten eGFR zur Arzneimittelanpassung wurden beträchtliche Verschiebungen der eGFR-Kategorien gesehen.

Durch die Einführung eines RPCS wurden signifikant mehr rABP durch eine Verordnungsänderung im stationären Aufenthalt gelöst, als selbständig durch den Stationsarzt ohne pharmazeutische Betreuung. In einem Krankenhaus ohne elektronisches Medikationsmodul war die Weitergabe von Informationen an den Stationsarzt im Papierformat erfolgreicher, als eine elektronische Informationsübermittlung im Klinischen Arbeitsplatzsystem mit zusätzlichem E-Mail-Hinweis.

4.1 Prävalenz einer eingeschränkten Nierenfunktion bei stationärer Aufnahme urologischer Patienten

Bei stationärer Aufnahme in die Urologische Klinik eines deutschen Universitätskrankenhauses wiesen etwa 21% der Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer $eGFR_{rel} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ auf. Das in dieser Doktorarbeit ermittelte Ergebnis kann als repräsentativ gelten, da es durch Auswertung von insgesamt 2968 Patienten in zwei unabhängigen Zeiträumen ermittelt wurde (Phase 1: 21,7%; Phase 2: 20,9%). Vergleichsdaten anderer Studien zu urologischen Patienten liegen bisher nicht vor. Untersuchungen an Patienten der Inneren Medizin oder allgemein stationär aufgenommenen Patienten ergaben eine ähnliche Prävalenz mit 20-25% [3,5,6].

Für Erwachsene zwischen 18 und 79 Jahren wurde in Deutschland eine Prävalenz für eine $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ von 3,8 % unter Verwendung der kreatininbasierten CKD-EPI Formel ermittelt [2]. Die stationär aufgenommenen Patienten weisen also mit 21% der Betroffenen eine deutlich höhere Prävalenz für eine Niereninsuffizienz auf als die Allgemeinbevölkerung.

Das mediane Alter der stationär aufgenommenen Patienten in dieser Studie betrug in beiden Phasen 67 Jahre und 71% der Patienten waren ≥ 60 Jahre alt. Laut Literatur steigt die Wahrscheinlichkeit einer NI mit dem Alter an [25,26]. Dies spiegelt sich auch in der Altersstruktur der Studienergebnisse deutlich wider. Betrachtet man die Patienten der Phase 1 hinsichtlich der absoluten $eGFR$, zeigen 13,2% der Patienten zwischen 60 und 74 Jahren und 32,6% der Patienten ≥ 75 Jahre eine $eGFR_{abs} < 60 \text{ ml/min}$ (Tabelle 2). Verglichen mit dem ambulanten Bereich, wo 7,8% der Patienten zwischen 60 und 69 Jahren und 19,2% der 70 und 79 Jahren eine $eGFR_{rel} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ aufweisen [2], ist die Prävalenz einer NI in unserer Studie auch bei den älteren Patienten deutlich höher als der Durchschnitt in Deutschland.

Der Anteil an Patienten mit einer präterminalen Niereninsuffizienz entsprechend einer $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ war mit 1,2% in Phase 1 und 1,6% in Phase 2 sehr gering. Handelt es sich um eine chronische Nierenerkrankung (CKD), werden diese Patienten von Nephrologen betreut und sind in der Regel dialysepflichtig, weshalb sie in dieser Studie nicht in die weitere Auswertung einbezogen wurden. Theoretisch könnten auch Patienten mit einem akuten Nierenversagen (AKI) betroffen sein, hier wäre eine Auswertung hinsichtlich RRD und rABP von Interesse. Aufgrund der Gegebenheiten konnte jedoch im Rahmen der Studie nicht zwischen akutem Nierenversagen und chronischer Niereninsuffizienz unterschieden werden.

Vorab war die Anzahl der stationär in die Urologie aufgenommenen Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion höher geschätzt worden als bei anderen Patientengruppen, da Stauungen/Abflussstörungen der Harnröhre oder Prostatahyperplasie häufig zu einem postrenalen akuten Nierenversagen führen können. In Phase 1 der Studie wurden deshalb diese Diagnosen für alle Patienten erfasst. Es zeigten sich bei Patienten der unterschiedlichen $eGFR$ -Kategorien keine signifikanten Unterschiede beim Auftreten von Stauungen/Abflussstörungen oder Prostatahyperplasie (Tabelle 2). Von einer Prostatahyperplasie waren in allen Gruppen etwa 30% der Männer betroffen. Da $eGFR$ -Werte aus der Vorgeschichte kaum verfügbar waren, konnte der Anteil an Patienten mit AKI oder CKD oder einer Kombination aus beidem bei stationärer Aufnahme leider nicht unterschieden werden.

Für Patienten mit Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie ist die Wahrscheinlichkeit, eine eingeschränkte Nierenfunktion zu entwickeln, erhöht [1,3,4]. Unsere Studienpopulation mit einer kritischen $eGFR_{abs}$ 15-59 ml/min zeigte signifikant mehr Grunderkrankungen, wie eine arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung oder Hypercholesterinämie, als Patienten mit $eGFR_{abs} > 60$ ml/min. Es konnte jedoch kein Unterschied im Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 gesehen werden.

4.2 Relative versus absolute eGFR

Um die Medikation an die Nierenfunktion eines Patienten adäquat anzupassen und rABP zu vermeiden, ist die Bestimmung sowie das Verständnis zum Unterschied der $eGFR_{rel}$, $eGFR_{abs}$ oder Kreatinin Clearance essentiell. Für die Klassifizierung der CKD empfehlen internationale Leitlinien die CKD-EPI-Formel, die eine $eGFR$ standardisiert auf eine Körperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$ errechnet [16]. Für die Arzneimitteldosierung sollte ein Maß für die Nierenfunktion in ml/min ($eGFR_{abs}$ oder $eKreaCl$) verwendet werden [20]. Erfolgt diese Adjustierung an die wahre Körperoberfläche nicht, können daraus relevante Über- oder Unterdosierungen und unnötige oder fehlende Beachtung von Kontraindikationen folgen. Dies ist vor allem für Patienten mit einer KOF wichtig, die deutlich von der Standard-KOF von $1,73 \text{ m}^2$ abweicht oder für Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite [9].

In dieser Studie wurden die Empfehlung umgesetzt und zur Beurteilung der Arzneimitteltherapie die Umrechnung der relativen $eGFR$ auf die zutreffende Körperoberfläche der Patienten vorgenommen und die absolute $eGFR$ in ml/min nach CKD-EPI-Formel herangezogen. Die Studienpatienten zeigten in allen GFR -Kategorien eine deutlich höhere mediane KOF als $1,73 \text{ m}^2$, was die Umrechnung der relativen auf die absolute $eGFR$ beeinflusst. Es kam zu einer beträchtlichen Verschiebung der Patienten zwischen den $eGFR$ -Kategorien bei Umrechnung der relativen $eGFR$ in die absolute $eGFR$. Deutlich mehr Patienten wurden in Stadium 1 (> 90 ml/min) eingestuft. Im kritischen Bereich < 60 ml/min nahm die Anzahl der Patienten von 22% bzw. 21% auf 17% ab (Abbildung 6 und Abbildung 10).

Beim Errechnen der KOF spielt das Gewicht eine entscheidende Rolle. Adipositas ist ein steigendes Problem und muss deshalb auch für die Bestimmung der Nierenfunktion und Anpassung der Medikation bedacht werden. Diverse Untersuchungen haben gezeigt, dass die relative $eGFR$ die Nierenfunktion bei Patienten mit Übergewicht unterschätzt und deshalb die absolute $eGFR$ verwendet werden sollte [55,56]. Der Anteil der Patienten mit einem $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ lag in Studienphase 1 bei 19% betrachtet auf alle Patienten, im kritischen Bereich von

15-59 ml/min waren etwa 13% betroffen (Tabelle 2). In der ‚Nationalen Verzehrstudie II‘ (2005-2007) wurde in der deutschen Allgemeinbevölkerung die Prävalenz einer Adipositas (BMI \geq 30 kg/m²) auf 20% beziffert [57]. Damit entspricht die Prävalenz einer Adipositas in dem hier untersuchten Patientenkollektiv in etwa den Gegebenheiten in der deutschen Allgemeinbevölkerung.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass das Gewicht und die Größe der Patienten einen deutlichen Einfluss auf die Errechnung der absoluten eGFR in ml/min haben und deshalb das Umrechnen der eGFR auf die wahre KOF der Patienten bei der Arzneimitteltherapie berücksichtigt werden muss. Diese Umrechnung wurde in vergleichbaren Studien nicht beachtet [6,41]. Dies ist jedoch ein entscheidender Punkt, der bedacht werden muss, um Dosierungsfehler und unpassende Substanzauswahl zu vermeiden. Nach unserer Erfahrung ist der Unterschied zwischen relativer und absoluter eGFR und damit der Einfluss auf die Bestimmung der Nierenfunktion und demnach auch auf die Arzneimitteltherapie den Ärzten, gerade im ambulanten Bereich, oft nicht bewusst.

4.3 Einsatz von ‚Renal Risk Drugs‘ bei eingeschränkter Nierenfunktion

‚Renal Risk Drugs‘ (RRD) stellen Arzneistoffe dar, deren Ausscheidung wesentlich von der Nierenfunktion abhängt, die einen Einfluss auf die Nierenfunktion per se haben, die die Nieren schädigen können oder deren Wirkung von der Nierenfunktion abhängig ist. In der Regel müssen diese Arzneistoffe ab einem eGFR-Wert von $<$ 60 ml/min in ihrer Dosierung oder dem Dosisintervall angepasst oder abgesetzt werden oder dürfen nur unter strenger Überwachung von z.B. Laborparametern eingesetzt werden.

In den beiden Studienphasen nahmen die Patienten mit einer eGFR_{abs} 15-59 ml/min bei stationärer Aufnahme im Median 6 (1-18) bzw. 7 (1-20) Arzneimittel ein. Im Durchschnitt nehmen Patienten \geq 65 Jahren aufgrund der erhöhten Anzahl an Grunderkrankungen mehr Arzneistoffe als andere Altersgruppen [58-61]. Die Prävalenz einer Polypharmazie von 5 oder mehr Arzneimitteln steigt mit zunehmendem Alter [62]. Das Patientenkollektive dieser Studie mit 71% der Patienten \geq 60 Jahren und einem medianen Alter von 67 Jahre gehörte größtenteils zu dieser Patientengruppe. Betrachtet man die Allgemeinbevölkerung, in der bei Menschen älter als 65 Jahren die Einnahme von 4 bis 5 Arzneimittel pro Tag üblich ist [63,64], ist die Anzahl der eingenommenen Arzneistoffe der Studienpatienten etwas höher.

In Studienphase 1 wurde jedes zweite Arzneimittel der Patienten mit einer $eGFR_{abs}$ von 15-59 ml/min als RRD klassifiziert. Über 40% der RRD führten in dieser Patientengruppe zu einem rABP. Bezogen auf alle Arzneimitteleinnahmen bei stationärer Aufnahme betraf dies 22% aller eingenommenen Arzneimittel. Im Median nahm jeder Patient 3 (Spannweite 0-11) RRD ein. Es wurde eine größere Anzahl an RRD mit rABP identifiziert, umso schlechter die eGFR-Kategorie (15-29, 30-44 und 45-59 ml/min) der Patienten war (Tabelle 3). Eine vergleichbare Studie an internistischen Patienten mit $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² identifizierte 60% der Aufnahmemedikation der Patienten als RRD, wobei im Mittel $6 \pm 2,8$ RRD pro Patient eingenommen wurden, und 26% dieser RRD wurden mit mindestens einem DRP assoziiert [6]. In unserem Patientenkollektiv führte eine größere Anzahl an RRD zu rABP.

Von den manifesten rABP in Studienphase 1 bezogen sich die häufigsten auf niedermolekulares Heparin (NMH; hier Enoxaparin). Unangepasste Dosierungen von NMH bei Patienten mit NI führen zu einem erhöhten Blutungsrisiko [53,65]. Die Daten unserer Studie zeigen, dass das korrekte Verschreiben von NMH bei Patienten mit NI im ambulanten Bereich problematisch ist und ohne Überprüfung bei stationärer Aufnahme einen Risikofaktor darstellen kann. Nach einer Metaanalyse von 20 Studien steigt das Risiko für schwere Blutungen unter Enoxaparin bei einer GFR < 60 ml/min deutlich an (relatives Risiko 1,67 (1,12-2,50)) [65]. Urologische Patienten werden überwiegend für operative Eingriffe aufgenommen, von denen einige ein hohes Blutungsrisiko bergen. Durch eine nicht angepasste Gabe von NMH steigt die Gefahr intraoperativer, klinisch relevanter Blutungen.

Von den potentiellen rABP in Studienphase 1 bezogen sich die häufigsten auf Colecalciferol (Vitamin D). Colecalciferol wird nach oraler Einnahme in der Leber zu Calcidiol (25-(OH)-D) und anschließend unter anderem in der Niere zu Calcitriol (1,25-(OH)₂-D) metabolisiert. Die renale Hydroxylierung zum aktiven Metaboliten Calcitriol ist bei NI vermindert [66]. Wird Colecalciferol oder ein pflanzliches Analogon (Ergocalciferol) bei Patienten mit NI substituiert, sollte geprüft werden, ob ein ausreichender Vitamin D-Spiegel erreicht wird oder zu einer aktivierten Form (Calcitriol (1,25-(OH)₂-D) oder Alfacalcidol (1-(OH)-D)) gewechselt werden sollte. Bei CKD-Patienten wird häufig ein Vitamin D Mangel beobachtet, in einer spanischen Studie bei über 80% der untersuchten CKD-Patienten [67]. Die Substitution bei Patienten mit NI kann demnach relevant sein. Es gibt jedoch keine einheitlichen Empfehlungen zum Zeitpunkt des Starts einer Vitamin D-Substitution, zur Form der Vitamin D-Substitution (Colecalciferol, Analoga oder aktiver Metabolit) und zur optimalen Strategie bezüglich Dosierung und Dauer der Substitution [32,68]. Die

Leitlinien internationaler Fachgesellschaften (amerikanische *National Kidney Foundation* (K/DOQI), KDIGO, *Italian Nephrology Society*, *Spanish Society of Nephrology*) führen unterschiedliche Angaben auf, die Studienlage ist generell uneinheitlich und es wird in Fachkreisen immer noch über die optimale Strategie zur Vitamin D-Substitution bei NI debattiert [32]. Ein systematischer Review aus 2012 schlägt zum Erreichen eines optimalen Vitamin D-Status ($25\text{-}(\text{OH})\text{-D} \geq 30$ ng/ml) bei frühen CKD Patienten eine Vitamin D-Substitution von mehr als 2000 I.E. Vitamin D täglich vor [69]. Des Weiteren scheint Colecalciferol besser geeignet zu sein als Ergocalciferol [69]. Bei einer Subgruppenauswertung an unserem Patientenkollektiv in Studienphase 1 (Daten nicht gezeigt), fand sich eine extrem uneinheitliche Vorgehensweise bezüglich der Substanzauswahl zur Substitution [70]. Dies spiegelt auch die Uneinheitlichkeit der Empfehlungen zur Substitution wider. Die Frage, welche Vitamin D-Derivate für welche Stadien der NI sinnvoll sind, sollte weiter untersucht werden. Gleichzeitig muss unabhängig vom ausgewählten Derivat das Risiko einer Vitamin D-Intoxikation berücksichtigt werden und die Vitamin D-Supplementation bei Serumkonzentrationen von > 100 ng/ml $25(\text{OH})\text{D}$ gestoppt werden [68].

Die Einnahme von RAAS-Inhibitoren und Diuretika wurde in beiden Studienphasen mit rABP assoziiert. Diese Arzneistoffe sind eine leitliniengerechte Therapie bei z.B. arterieller Hypertonie, müssen aber eventuell an die Nierenfunktion angepasst werden oder Laborparameter bei einer NI regelmäßig kontrolliert werden. Zum Beispiel sollte laut Fachinformation die Tagesmaximaldosis (TMD) von Ramipril bei Patienten mit $\text{GFR} < 60$ ml/min auf die Hälfte reduziert werden [66,71]. Spironolacton darf aufgrund des erhöhten Risikos einer Hyperkaliämie bei KreaCl unter 60 ml/min nur unter besonderer Überwachung des Serumkaliums eingesetzt werden und ist ab $\text{KreaCl} < 30$ ml/min kontraindiziert [66,72]. Hydrochlorothiazid kann laut Fachinformation bei $\text{GFR} < 30$ ml/min aufgrund der verminderten Clearance die Wirksamkeit verlieren und wegen möglicher weiterer Senkung der GFR sogar schädlich sein [33,66]. Es gibt jedoch Hinweise, dass Thiaziddiuretika in Kombination mit anderen Antihypertensiva trotzdem noch den Blutdruck senken [34-38,40]. Hydrochlorothiazid wird auch nach einer Nutzen-Risiko-Bewertung *off-label* bei $\text{GFR} < 30$ ml/min in Kombination mit einem Schleifendiuretikum zur ‚Sequentiellen Nephronblockade‘ eingesetzt [39,66] und wurde deshalb in Kombination bei Patienten mit $\text{eGFR} < 30$ ml/min in dieser Studie nicht als rABP gewertet.

Orale Antidiabetika sind eine weitere Substanzklasse, die in Studienphase 1 und 2 häufig mit rABP assoziiert wurde. Diabetes mellitus ist ein bekannter Risikofaktor, der die Wahrscheinlichkeit an einer NI zu erkranken erhöht [1,3,4]. Orale

Antidiabetika werden von Patienten mit NI häufig eingenommen, müssen aber an die Nierenfunktion angepasst werden. Dies wird laut Studiendaten oft vernachlässigt. Die am häufigsten mit rABP assoziierten Arzneistoffe waren Metformin und Sitagliptin. Metformin muss aufgrund der seltenen, jedoch schwerwiegenden UAW einer Laktatazidose, an die Nierenfunktion angepasst werden (GFR 45-59 ml/min: TMD 2000mg; GFR 30-44 ml/min TMD 1000mg) und ist ab einer GFR < 30 ml/min kontraindiziert [66,73]. Diese Grenze wurde aufgrund von Pharmakovigilanzdaten 2015 von 60 ml/min auf 45 ml/min und 2016 von 45 ml/min auf 30 ml/min gesenkt. Eine Laktatazidose als UAW tritt sehr selten auf, ist aber für die betroffenen Patienten eine schwerwiegende Komplikation und wird durch Kumulation von Metformin bei einer verschlechterten Nierenleistung begünstigt [73]. Wird Metformin eingenommen, sind deshalb regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion vorgeschrieben. Die TMD von Sitagliptin muss je nach Nierenfunktion angepasst werden (GFR \geq 45 ml/min: TMD 100 mg; GFR 30 - 44 ml/min TMD 50 mg; GFR < 30 ml/min TMD 25 mg) [66,74]. Da Sitagliptin renal eliminiert wird, kommt es bei einer verminderten Nierenfunktion zur Erhöhung der Serumplasmawerte, die durch eine Reduktion der Dosis an die Werte der Patienten mit normaler Nierenfunktion angeglichen werden sollen [74]. Erhöhte Plasmakonzentrationen können das Risiko von UAW erhöhen.

Als Arzneistoff, der den Lipidstoffwechsel beeinflusst, wurde Simvastatin am häufigsten mit rABP assoziiert. In Studienphase 1 wurde bei 31% aller Patienten mit eGFR 15-59 ml/min eine Hypercholesterinämie als Komorbidität identifiziert. Ab einer KreaCl von < 30 ml/min sollten Simvastatindosen über 10 mg pro Tag sorgfältig erwogen werden und, falls erforderlich, mit Vorsicht und unter Kontrolle der Kreatinkinase angewendet werden [66,75]. Unangepasste Dosierungen von Statinen können bei Patienten mit NI das Risiko einer UAW wie Rhabdomyolyse erhöhen. Bei Patienten \geq 40 Jahren, die Statine einnehmen, wurde ein bis zu 50% erhöhtes Risiko für AKI beschrieben und die Ergebnisse zeigen Evidenz für einen dosisabhängigen Effekt [76]. Insbesondere bei der Einnahme von hochpotenten Statinen konnte sowohl bei Patienten mit CKD als auch ohne CKD eine erhöhte stationäre Aufnahme aufgrund eines AKI beobachtet werden [77]. Das erhöhte Auftreten eines AKI bei Einnahme hochpotenter Statine wird mit dem erhöhten Risiko einer Rhabdomyolyse in Zusammenhang gebracht [77].

Des Weiteren war die Einnahme von Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), wie z.B. Ibuprofen oder Diclofenac, ein Grund für rABP. NSAR führen zu einer Vasokonstriktion der *Vas afferens* und beeinflussen damit die Durchblutung der Glomeruli. Bei einer verminderten Nierenleistung sollten NSAR nur unter strenger Nutzen-Risikobewertung eingesetzt werden. Insbesondere die Kombination von

NSAR mit Diuretika und RAAS-Inhibitoren (*„Triple Whammy“*) kann durch eine Verminderung der Nierendurchblutung über verschiedene Mechanismen die Nierenfunktion stark einschränken und zu einem AKI führen. Eine *„Triple Whammy“*-Kombination als Aufnahmemedikation wurden bei den Studienpatienten überraschenderweise nur sehr selten dokumentiert (Phase 1: n= 2; Phase 2: n=3). Durch ihre schmerzhemmenden und entzündungshemmenden Eigenschaften sind NSAR ein gängiges Analgetikum, auch in der Selbstmedikation von Patienten mit NI [78], und können in geringen Dosierungen ohne Rezept gekauft werden. Eine Studie im ambulanten Bereich bei Pflegeheimbewohnern mit NI zeigte, dass NSAR trotz ihres Risikos bei 21% der Patienten mit schwerer NI (KreaCl < 30 ml/min) eingesetzt werden [79]. In einer australischen Studie nahmen 11% der Allgemeinbevölkerung NSAR ein, 60% hatten als Ko-Erkrankung eine Hypertonie [80]. Nach einer Studie aus Schweden nahmen 6% der Patienten > 65 Jahre NSAR ein, davon kauften 78% dieses selbst und 42% der Patienten, die NSAR selbst kauften, hatten zusätzlich eine eingeschränkte Nierenfunktion < 60 ml/min/1,73 m² [81]. Da NSAR sehr oft als Selbstmedikation eingenommen werden, geben viele Patienten dies nicht oder nur auf intensive Nachfrage an. Es ist eher davon auszugehen, dass mehr Patienten, als im Rahmen dieser Studie erfasst, NSAR einsetzten und die Anzahl an rABP durch NSAR deshalb deutlich höher liegt.

Eine weitere Substanzklasse, die in vergleichbaren Studien häufig mit rABP assoziiert wurden, sind Antiinfektiva [42]. In der hier vorliegenden Untersuchung spielt diese Substanzklasse nur eine untergeordnete Rolle, vermutlich weil der Zeitpunkt der Evaluation der Therapie die stationäre Aufnahme war. Eine Antibiotikatherapie erfolgt üblicherweise nicht als Dauertherapie und wird meist stationär erst vor oder nach einem operativen Eingriff oder bei einer Infektion angesetzt. In Folgestudien, die auch den stationären Aufenthalt eines Patienten vollständig einschließen, sollten Antiinfektiva gezielt betrachtet werden.

Die Ergebnisse der als RRD ermittelten Arzneistoffklassen decken sich mit anderen Studien aus dem ambulanten und stationären Bereich, wo insbesondere kardiovaskuläre Arzneistoffe, Antidiabetika, antithrombotische Arzneistoffe, NSAR und Antibiotika mit rABP assoziiert wurden [6,42,44,82].

4.4 Renale arzneimittelbezogene Probleme bei der stationären Aufnahme

Die Studie zur ‚Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)‘ hat ergeben, dass bis zu 72% der ambulanten Patienten ihre Niereninsuffizienz (NI) nicht bekannt war und nur Zweidrittel der Patienten mit Kenntnis über die NI

diesbezüglich in ärztlicher Behandlung waren [1]. Damit ist auch die Anpassung der Arzneimitteltherapie an die Nierenfunktion des Patienten häufig nicht gegeben. Bei ambulanten Patienten wurde bei bis zu 80% eine inadäquate Verschreibung bei NI gefunden, die mit mehr UAW wie längeren Krankenhausaufenthalten und einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher gingen [42,83]. Deshalb ist gerade die Überprüfung der Patienten bei stationärer Krankenhausaufnahme wichtig und ein guter Ansatz für ein proaktives Risikomanagement. Arzt und Apotheker sollten dabei zusammenarbeiten, um eine Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit zu erreichen [84].

NI ist ein bekannter Risikofaktor für arzneimittelbezogene Probleme (ABP) [85]. Bei der stationären Aufnahme werden diese aus der ambulanten Versorgung mit in die stationäre Betreuung getragen. Die stationäre Aufnahme bietet eine wichtige Schnittstelle, um eine gezielte Überprüfung auf ABP durchzuführen.

In dieser Studie wurde auf Patienten mit einer $eGFR_{abs}$ 15-59 ml/min fokussiert, da die Anpassung der Medikation üblicherweise ab einer $eGFR_{abs} < 60$ ml/min notwendig wird [53] und Patienten mit einer $eGFR_{abs} < 15$ ml/min normalerweise von einem Nephrologen betreut werden. Die Patienten mit einer $eGFR_{abs}$ 15-59 ml/min haben daher ein erhöhtes Risiko für renale ABP (rABP).

In Studienphase 1 wurden für 61% der Patienten mit einer $eGFR_{abs}$ von 15-59 ml/min ein oder mehrere rABP ermittelt, mit einer medianen Anzahl von 2 rABP pro Patient und einer großen Spannweite von 0-10. Ähnliche Zahlen wurden in vergleichbaren Untersuchungen bei stationären internistischen Patienten ermittelt, wo 62% der Patienten rABP zeigten [6,41]. Eine durchschnittliche Anzahl von 1,8 rABP pro Patient konnte auch bei internistischen Patienten gesehen werden [41]. Ein aktueller Review von Al Raiisi et al. ermittelte unter Berücksichtigung von 47 Studien an Patienten mit CKD in verschiedenen Settings 5302 ABP bei 2933 Patienten, was ebenfalls etwa 1,8 ABP pro Patient entspricht [48].

Wenn weiter in die einzelnen $eGFR$ -Kategorien, die die üblichen Dosierungsbereiche in der Fachinformation darstellt, unterteilt wurde, fanden sich mehr manifeste rABP in niedrigeren $eGFR$ -Kategorien. Mehr als die Hälfte der manifesten rABP traten bei Patienten mit einer $eGFR_{abs}$ von 15-29 ml/min auf. Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, da bei immer stärker eingeschränkter Nierenfunktion immer weitreichendere Anpassungen der Arzneimitteltherapie erforderlich sind. Auch internistische Patienten zeigten einen Trend zu mehr rABP, umso geringer die Nierenfunktion war [6,41].

In Studienphase 1 betraf der Hauptanteil der rABP mit 59% manifeste Probleme, die also bei der vorliegenden $eGFR$ präsent waren. Die Hauptursachen waren

Überdosierung, die Anwendung von suboptimalen Arzneistoffen (AS) bei Niereninsuffizienz (NI) und Kontraindikationen. Korrelierend zu den ermittelten rABP, wären als häufigste Empfehlungen an den Stationsarzt Hinweise zum Monitoring, Substanzwechsel und Anpassung der Dosierung erstellt worden. Diese Ergebnisse entsprechen Studien an internistischen Patienten, wo eine nicht optimale Dosis und Substanzauswahl die Hauptursachen für rABP waren [6,41].

Zusätzlich sollte bedacht werden, dass einige Arzneistoffe auch *off-label* eingesetzt werden, z.B. Hydrochlorothiazid in Kombination mit einem Schleifendiuretikum zur ‚Sequentiellen Nephronblockade‘, und deshalb in dieser Kombination trotz ‚Kontraindikation als Monotherapie bei eGFR < 30 ml/min‘ nicht als rABP klassifiziert werden sollte. Dies wurde in der vorliegenden Studie berücksichtigt.

Betrachtet man in verschiedenen Datenquellen die Empfehlungen zur Anpassung der Medikation an die Nierenfunktion, werden oft unterschiedliche Angaben gemacht. In der Übersichtsarbeit von Tesfaye et al., die 49 Studien zu Verschreibungsfehlern bei CKD evaluierte, wurden in den Studien insgesamt 13 unterschiedliche Quellen eingesetzt [42]. Eine Untersuchung aus 2005 fand im Vergleich von vier Datenquellen (British National Formulary, Martindale: the Complete Drug Reference, American Hospital Formulary System Drug Information und Drug Prescribing in Renal Failure) deutliche Unterschiede in den Empfehlungen zur Dosisanpassung und Dosierungsintervallen, sowie in der Definition einer eingeschränkten Nierenfunktion [86]. Die Autoren betonten zudem, dass die Empfehlungen in den Quellen oft keine Referenzen zu den Originaldaten/-arbeiten lieferten [86]. Um in unserer Studie eine einheitliche Angabe zu gewährleisten, haben wir deshalb die aktuelle deutsche Fachinformation, die rechtlich bindend ist, und die Datenbank Dosing®, die fast immer Referenzen zu Originalarbeiten hinterlegt hat, auf den deutschen Arzneimittelmarkt angepasst ist und fortlaufend aktualisiert wird, verwendet. Gab es bei den Angaben Diskrepanzen, wurde das britische Buch ‚The Renal Drug Handbook‘ von Ashley als dritte Informationsquelle hinzugezogen, das eine etablierte europäische Standardquelle darstellt.

Da die Nierenfunktion bei urologischen Patienten sich schnell ändern kann, ist es wichtig, den Fokus auch auf potentielle rABP zu legen, die plötzlich relevant sein können. Korrekturen von Abflussstörungen des Harnleiters können zu einer schnellen Verbesserung der Nierenfunktion führen, eine unangepasste Arzneimitteltherapie dann z.B. zu klinisch relevanten Unterdosierungen von NMH oder Antiinfektiva. Andererseits kann im Rahmen von Operationen ein AKI auftreten. Eine Studie von 2007 von über 65.000 Fällen aus einem amerikanischen Universitätskrankenhaus beziffert die Prävalenz postoperativ ein AKI zu erleiden

von Patienten mit einer nicht-kardialen Operation und einer präoperativen KreaCl von ≥ 80 ml/min mit nur 0,8% [87]. Eine aktuelle retrospektive Studie aus Dänemark mit 299 Patienten zeigt jedoch, dass bei Patienten mit > 65 Jahren, die sich einer Hüftoperation unterzogen haben, die Inzidenz eines postoperativen AKI mit 28% deutlich höher ausfallen kann [88]. Wu et al. beschreiben, dass bei Patienten ≥ 80 Jahren und ohne einer vorherigen CKD Diagnose die Inzidenz eines postoperativen AKI signifikant höher war, wenn vor dem operativen Eingriff eine eGFR < 70 ml/min/1,73 m² vorlag [89]. Das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv mit einem medianen Alter von 67 Jahren hat also ein deutliches Risiko, postoperativ ein AKI zu erleiden und damit verbunden potentielle rABP als manifest und klinisch relevant zu erfahren. Dieser Aspekt sollte in Folgestudien untersucht werden.

Die Hauptursachen der potentiellen Probleme waren in Studienphase 1 Überdosierung, gefolgt von Kontraindikation oder Anwendung von suboptimalen AS bei NI. Die Anzahl der potentiellen rABP war mit 108 gegenüber 152 manifesten rABP geringer, aber bewegt sich mit 1 (1-4) potentiellen rABP versus 1 (1-9) manifesten rABP pro Patient in einem relevanten Bereich. Da sich die Nierenfunktion während dem stationären Aufenthalt, vor allem auch nach einem operativen Eingriff, verändern kann und dies im Serumkreatinin erst mit einer gewissen Verzögerung sichtbar ist, wurde eine Spanne von + 15 ml/min für die Berücksichtigung von potentiellen rABP gewählt. Damit ist gewährleistet, dass der Stationsarzt auch bei Verschlechterung der Nierenleistung über potentiell wichtige Anpassungen der Medikation informiert ist.

In Studienphase 2 wiesen 27% der eingeschlossenen Patienten ein oder mehrere rABP auf mit einer medianen Anzahl von 1 rABP pro Patient und einer Spannweite von 1-5. Die übermittelten Interventionen entsprachen in ihrer inhaltlichen Verteilung denen der (theoretischen) Interventionen der Phase 1. Wieso die Anzahl der rABP pro Patient in Studienphase 2 deutlich niedriger war, ist unbekannt. Die Patientenkollektive in Phase 1 und 2 waren grundsätzlich ähnlich in Patientenzahl und wichtigen Charakteristika (siehe Tabelle 2, Tabelle 3, Tabelle 5 und Tabelle 6). Die Lage des Beobachtungszeitraumes im Kalenderjahr unterschied sich nur um einen Monat, dies war bedingt durch die einmonatige Interventionspause zwischen den unterschiedlichen Wegen der Informationsweitergabe in Phasen 2.1 und 2.2. Nach unserer Kenntnis hat keine Umstellung des Behandlungsspektrums innerhalb der urologischen Klinik stattgefunden. Möglicherweise spiegelt die Anzahl an rABP in Phase 1 und 2 die natürliche Schwankungsbreite wider. Weiterhin können uns unbekannt Faktoren die Anzahl beeinflusst haben.

4.5 Etablierung eines ‚Renal Pharmacist Consultant Service‘

Mit der stationären Aufnahme eines Patienten geht die Verantwortung für seine Medikation an den behandelnden Arzt des Krankenhauses über. Dazu gehört auch der Umgang mit ABP, die der Patient bereits aus dem ambulanten Bereich mitbringt oder die sich im Behandlungsverlauf ergeben. Die retrospektive Auswertung der Umsetzung von renalen ABP in Phase 1 zeigt, dass dies bei stationärer Aufnahme nur teilweise gelingt, in 72% der rABP erfolgte keine Anpassung der Verordnung.

Eine Unterstützung der Arzneimittelverordnung kann durch elektronische Systeme erfolgen. ‚Computerized physician order entry‘ (CPOE) Systeme können bei der Anordnung von Arzneimitteln Hinweise und Warnungen z.B. zur Nierenfunktion oder Wechselwirkungen mit der weiteren Medikation geben. Allerdings haben auch CPOE-Systeme nur eine bedingte Wirksamkeit. Eine Studie an 1278 Patienten ergab z.B. insgesamt 4068 Meldungen, 1579 Meldungen wurden durch die Ärzte gesehen und in 17% der Fälle erfolgte eine korrekte Verschreibungsänderung gegenüber ca. 6% in einem Vergleichszeitraum ohne CPOE System mit 2489 Meldungen [90]. Bisher ist am LMU Klinikum ein CPOE System noch nicht flächendeckend etabliert.

Weitere Unterstützung kann durch die Integration eines Apothekers erfolgen. Bereits bei der Pharmazeutischen Arzneimittelanamnese, die am LMU Klinikum für urologische Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme standardmäßig etabliert ist, werden vorbestehende ABP identifiziert und Lösungsvorschläge an den Stationsarzt auf den Medikationsplänen übermittelt. Zu diesem Zeitpunkt ist jedoch die Nierenfunktion oft noch nicht bekannt (da noch keine Labordaten vorhanden), weshalb die Prüfung auf renale ABP noch nicht strukturiert durchgeführt werden kann. Aus diesem Grund wurde ein ‚Renal Pharmacist Consultant Service‘ (RPCS) implementiert, der nach Vorliegen der Laborparameter Patienten in einem kritischen eGFR-Bereich gezielt auf mögliche rABP überprüft. Zugleich stellt der RCPS sicher, dass zur Beurteilung der Medikation die Nierenfunktion korrekt auf die patientenindividuelle eGFR_{abs} umgerechnet wird.

Der Erfolg eines pharmazeutisch-klinischen Services hängt von der Integration in die klinische Routine ab. Medikationsanalysen gefolgt von Empfehlungen eines Apothekers haben einen positiven Einfluss auf das klinische und ökonomische Outcome. So konnte z.B. eine Studie an einem französischen Universitätsklinikum durch pharmazeutische Interventionen eine deutliche Abnahme der Liegedauer auf Intensiv- und Normalstation zeigen, die sich im Zeitraum über sechs Monate als Kostenreduktion von 250.000 € widerspiegelte [91]. Für jeden Euro, der in die Medikationsanalyse investiert wurde, konnten potentiell 5 Euro eingespart werden

[91]. Sowohl manuelle als auch computergestützte Interventionen des Apothekers führten in verschiedenen Studien zu einer Reduktion von rABP von bis zu 58 % [42]. Die größte Reduktion von inadäquaten Verschreibungen bei Patienten mit NI konnte durch eine unmittelbare, persönliche Rückmeldung des Apothekers an den Arzt erreicht werden [42]. Allerdings sind in den meisten Krankenhäusern in Deutschland, so auch im LMU Klinikum, Standort Großhadern, noch keine Stationsapotheker etabliert, was einen anderen Ansatz zur Kommunikation der rABP notwendig macht. Die Stationsärzte in der chirurgischen Fachrichtung Urologie sind oftmals tagsüber auf Station schwer zu erreichen (OP-bedingte Abwesenheit). Da kein Stationsapotheker auf Station ist, kann auch die Visite nicht zur mündlichen Übermittlung genutzt werden. Schriftliche Konsile können dagegen für den Stationsarzt hinterlegt und von ihm genutzt werden, wenn dies im Stationsablauf integrierbar ist. Ziel dieser Studie war es zu klären, ob und über welchen schriftlichen Weg, Papier oder elektronisch, die Interventionen des Apothekers über Verordnungsänderungen der Ärzte zur Lösung von rABP beitragen.

4.5.1 Verordnungsänderungen bei rABP ohne versus mit ‚Renal Pharmacist Consultant Service‘ (RPCS)

Beim Vergleich der Änderungen der Verordnungen **ohne** und **mit** einem RPCS (Studienphase 1 versus Studienphase 2), konnte gezeigt werden, dass Stationsärzte selbständig nur für 11% der rABP eine Verordnungsänderung vorgenommen haben. Zusätzlich waren 17% der rABP bereits in der pharmazeutischen Arzneimittelanamnese erkannt und kommuniziert worden und hatten danach zu Verordnungsänderungen geführt. Durch die Implementierung eines RPCS konnte bei manifesten rABP die Änderung der Verordnung von 28% auf 55% erhöht werden. Dieser Anstieg um 27% war statistisch signifikant. Dies belegt, dass die Implementierung eines RPCS nach der PHAMA umsetzbar ist und die stationäre Arzneimitteltherapiesicherheit dadurch erhöht werden kann.

Verschiedene Übersichtsarbeiten der letzten Jahre zeigen, dass in ambulanten sowie stationären Settings Akzeptanzraten für die pharmazeutischen Empfehlungen von bis zu 96% erreicht wurden [42,48]. Al Raiisi et al. beschreiben Akzeptanzraten von 33% im ambulanten Bereich (Anzahl Studien n=1), 46% auf einer Dialysestation (n=1) und 95% im Krankenhaus (n=6) [48]. Tesfaye et al. beschreibt anhand von 7 Studien eine Akzeptanz der pharmazeutischen Empfehlungen von 31-96% in unterschiedlichen Settings (Krankenhaus n=5; ambulanter Bereich n=1; öffentliche Apotheke n=1) [42]. Die in dieser Studie ermittelte Akzeptanzrate liegt im Mittel, erscheint aber im Vergleich zu anderen Studien im Krankenhaus durchaus steigerbar. Als Gründe für mangelnde Akzeptanz

wurden unter anderem eine verbesserungswürdige Kenntnis der Ärzte von Guidelines, Zurückhaltung der Ärzte die Dosis zu ändern und das Verweisen auf gängige klinische Praxis, das Fehlen von genügend klinischen Informationen und Labordaten für eine Entscheidung und die große therapeutische Breite einiger Medikamente beschrieben [42]. Die genauen Gründe des Nicht-Umsetzens der pharmazeutischen Empfehlungen in dieser Studie konnten retrospektiv nicht identifiziert werden.

Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen zeigen, dass die Art der Intervention für die Akzeptanz und den klinischen Nutzen entscheidend war. Manuelle oder computergestützte Unterstützung der Ärzte, insbesondere durch interaktives Training, Schulungen und Feedback durch den Apotheker, führten zu einer Reduktion von rABP, jedoch konnte die größte Verbesserung durch ein unmittelbares persönliches Feedback des Apothekers an den Arzt erzielt werden [42]. Alleiniges berichten des aktuellen eGFR Wertes des Patienten an den Arzt zeigte keine Auswirkungen auf die Reduktion inkorrekt verschriebener [42].

Da die Studie auf operativen Stationen durchgeführt wurde und die Ärzte oft OP-bedingt abwesend sind, ist dies eine der größten Barrieren dafür, dass die pharmazeutische Empfehlung den Arzt erreicht. Trotz der signifikanten Erhöhung der Umsetzung nach Implementierung eines RPCS, sollten deswegen zu den schriftlichen Konsilen noch zusätzliche Maßnahmen zur Kommunikation der rABP mit den Stationsärzten eingeführt werden, um die Verordnungsänderung noch weiter zu verbessern. Da eine unmittelbare, persönliche Rückmeldung auf der Urologie wegen fehlender Stationsapotheker zeitlich nicht möglich war, sollte als Nächstes versucht werden das Problem telefonisch oder während bzw. vor den Visiten zu diskutieren. Dabei könnten auch eventuelle Veränderungen in der Patientensituation besprochen und in die Therapieentscheidung mit einbezogen werden.

Der Hauptanteil der urologischen Patienten wird elektiv auf Grund einer Operation stationär aufgenommen, was zur Folge hat, dass die verantwortlichen Urologen (Chirurgen) einen großen Anteil ihrer Zeit im OP verbringen und daher auf Station erschwert erreichbar sind. Außerdem ist die Länge des Krankenhausaufenthaltes bei urologischen Patienten normalerweise kurz, manchmal sogar nur für eine Nacht nach der Operation, was die Zeitspanne zur Umsetzung der pharmazeutischen Empfehlung vermindert. Wenn notwendig, könnten die pharmazeutischen Empfehlungen auch in den Entlassungsbrief integriert werden, insbesondere wenn der Krankenhausaufenthalt kurz ist oder die Empfehlung Arzneimittel außerhalb des Gebiets Urologie betrifft. Folgestudien sollten diese Aspekte berücksichtigen.

4.5.2 Papier versus digitale Informationsweitergabe

Um die Effektivität der beiden schriftlichen Kommunikationswege zu vergleichen, wurde die Anzahl der Ordnungsänderungen nach Übermittlung des Konsils ermittelt und die Umsetzungsrate errechnet.

Es konnte eine höhere Ordnungsänderung bei den schriftlichen Konsilen in Papierform im Vergleich zu den digitalen Konsilen als pdf-Dokument gesehen werden. Als Gründe für die geringere Umsetzung der digitalen Konsile vermuten wir den Mehraufwand nach Erhalt des E-Mail-Hinweises, im Patientenorganizer des SAP-i.s.h.med. das Konsil zu öffnen. Des Weiteren sind die Stationsärzte gewohnt mit der Papierkurve zu arbeiten (auf der urologischen Station gibt es noch keine elektronische Patientenkurve) bzw. diese werden während den Visiten mitgeführt. Die schriftlichen Konsile in Papierform wurden als gelbe Zettel (vorher abgesprochen mit Urologen) in die Patientenkurve gelegt, was einen ‚*Eyecatcher*‘ darstellt und deshalb vermutlich mehr Beachtung gefunden hat. Zur Verbesserung der digitalen Informationsweitergabe könnte ein möglicher Ansatz sein, ein Pop-Up-Fenster mit den wichtigsten Informationen digital zu integrieren, was dem Arzt beim Verwenden des Programms aktiv angezeigt wird und einen Lesenachweis enthält. Solche Ansätze sollten gerade bei der Einführung einer digitalen Patientenkurve beachtet und integriert werden.

Bisherige Studien verwendeten entweder schriftliche Konsile in der Patientenkurve oder mündliche Empfehlungen während der Visiten oder CPOE-Systeme [41,92-96]. Die zwei Wege der Informationsweitergabe der schriftlichen Konsile in dieser Untersuchung haben wir auf die Gegebenheiten im LMU Klinikum, Standort Großhadern, angepasst. Diese Art der Informationsübermittlung von schriftlichen Konsilen für Patienten mit NI ist bisher noch nicht untersucht worden und ist auch nicht direkt mit anderen elektronischen Varianten, wie z.B. mit in der elektronischen Kurve integrierten CPOE-Systemen, vergleichbar. Unserer Ergebnisse zeigen, dass es wichtig ist, dass die schriftlichen Konsile mit den Empfehlungen des Apothekers an den Arzt unübersehbar übermittelt werden und beim Zeitpunkt des Verschreibungsprozesses vorhanden sind. Jegliche zusätzlichen Arbeitsschritte, wie E-Mail-Postfach regelmäßig überprüfen und Konsil im SAP-i.s.h.med einsehen, erschwert das Erreichen der Empfehlungen an den Arzt und damit auch die Umsetzung.

Obwohl die Ordnungsänderung der Konsile in Papierform (63%) höher war als in elektronischer Form (43%), besteht auch bei dem Kommunikationsweg in Papierform immer noch Bedarf durch zusätzliche Maßnahmen die Umsetzung der pharmazeutischen Empfehlung noch weiter zu erhöhen.

4.6 Stärken und Limitationen

In der vorliegenden Studie wurde die Medikation von Patienten mit NI auf rABP überprüft. Als Vorlage wurden Medikationspläne verwendet, die bei der pharmazeutischen Arzneimittelanamnese erstellt wurden. Studien aus Deutschland und anderen Ländern haben gezeigt, dass die Medikationspläne, die bei stationärer Aufnahme durch einen Apotheker erstellt werden, vollständiger und fehlerfreier im Vergleich zu ärztlich erstellten Medikationsplänen sind [97-99]. Diese Ausgangsbasis ist eine Stärke der vorliegenden Studie.

In dieser Studie wurde zur Beurteilung von rABP die korrekte Umrechnung der eGFR auf die KOF des Patienten vorgenommen, wie sie international empfohlen ist. Dieser Aspekt wurde in vergleichbaren Studien vernachlässigt und diese korrekte Anwendung ist eine absolute Stärke dieser Untersuchung.

Für die Klassifizierung der rABP wurde in Anlehnung an die etablierte PCNE-Klassifizierung eine spezielle Einteilung für renale arzneimittelbezogene Probleme entwickelt. Dabei wurden Klassifizierungen für rABP aus Studien mit einer ähnlichen Fragestellung berücksichtigt. Diese Vorgehensweise stellt eine ausreichende Sensitivität mit dem Fokus auf renale ABP sicher und ermöglicht gleichzeitig die Vergleichbarkeit mit ähnlichen Untersuchungen.

Zur Beurteilung der rABP wurden diese unabhängig von drei klinisch tätigen Apothekern evaluiert und klassifiziert. Bei Diskrepanzen wurde im Konsens entschieden. Dieses Vorgehen stellte eine objektive Einstufung der rABP sicher.

Die Quellen für Dosierungsanpassungen und Empfehlungen zu Kontraindikationen bei NI variieren bemerkenswert [86]. Deshalb ist es wichtig mehr als eine Informationsquelle zu verwenden. In dieser Doktorarbeit wurden deshalb die rechtlich verbindlich deutsche Fachinformation und die Informationen aus der Datenbank Dosing® verwendet. Bei Unklarheiten wurde zudem das Standardwerk *„The Renal Drug Handbook“* von Ashley et al. (Großbritannien) hinzugezogen.

Eine weitere Stärke der Studie war, dass nicht nur ein Fokus auf manifeste, sondern auch auf potentielle Probleme gelegt wurde, die bei einer Veränderung der Nierenfunktion plötzlich relevant werden können. Dadurch waren die Stationsärzte proaktiv über mögliche Risiken bezüglich der Nierenfunktion und Arzneimitteltherapie informiert. Um in der Auswertung der Verordnungsänderungen nur akut umzusetzende Empfehlungen des Apothekers zu berücksichtigen, wurden potentielle rABP zwar kommuniziert, aber nicht hinsichtlich ihrer Umsetzungsrate evaluiert.

Da sich die Nierenfunktion der Patienten über die Zeit verändern kann und rABP zum Zeitpunkt der erneuten Aufnahme relevant geworden sein konnten, wurden Wiederaufnahmen in die Studie eingeschlossen. Dies könnte jedoch zu einer Unter- oder Überschätzung der Prävalenz der NI führen.

Die Grunderkrankungen in Studienphase 1 wurden aus der Dokumentation in SAP-i.s.h.med oder aufgrund der Indikation des eingenommenen Arzneistoffs, z.B. Statine bei Hypercholesterinämie, erfasst, da die Dokumentation der Diagnosen oft lückenhaft ist. Dies erlaubt eine vollständigere Charakterisierung der Grunderkrankungen, aber aus Apothekersicht können Fragen zu unbehandelten Indikationen oder die korrekte Auswahl von Arzneimitteln für Indikationen dabei nicht beurteilt werden.

Zur Bestimmung der Umsetzungsrate wurden die Verordnungen retrospektiv aus den Papierkurven der Patienten ermittelt. Dabei ist immer eine fehler- oder lückenhafte Dokumentation möglich. Außerdem war es nicht möglich für Empfehlungen, die nur ‚Monitoring‘ als Intervention enthielten, und für potentielle Probleme die Akzeptanzrate zu bestimmen. Diese Probleme werden oft nur relevant, wenn sich die Nierenfunktion der Patienten über die Zeit ändert.

Die lückenhafte Dokumentation war auch einer der Gründe, warum keine Auswertung zu den tatsächlich aufgetretenen UAW in Studienphase 1 erfolgt ist, die bei Nichtbeachten der rABP hätten auftreten können.

Die Studienpopulation waren urologische Patienten, die überwiegend für einen operativen Eingriff aufgenommen wurden. Die Ergebnisse der Studie sind nicht auf andere Fachrichtungen, z.B. internistische, übertragbar, da sich sowohl die Patienten als auch die stationären Arbeitsabläufe stark unterscheiden.

4.7 Schlussfolgerung

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass mit über 20% der stationär aufgenommenen urologischen Patienten ein relevanter Anteil von einer Niereninsuffizienz betroffen ist. Desweiteren konnte bestätigt werden, dass die korrekte, patientenadjustierte Verwendung der eGFR für die Prüfung der Arzneimitteltherapie wichtig ist und zu deutlichen Verschiebungen in den eGFR-Kategorien führt. Dies hat konkrete Auswirkungen auf Dosisanpassungen und Substanzauswahl.

Mehr als die Hälfte aller eingenommenen Arzneimittel war in Studienphase 1 bei Patienten mit Niereninsuffizienz als ‚Renal Risk Drug‘ (RRD) einzustufen, die einer gezielten Überprüfung auf die korrekte Anpassung an die Nierenfunktion bedürfen.

Diese RRD führten bei 61% der betroffenen Patienten im Median zu 2 renalen arzneimittelbezogenen Problemen (rABP). Die häufigsten rABP waren eine zu hohe Dosierung, nicht optimale Auswahl von Arzneistoffen hinsichtlich der Niereninsuffizienz und Nichtbeachtung von Kontraindikationen. Diese rABP müssen im stationären Aufenthalt beachtet werden, da sie u.a. die Wahrscheinlichkeit für UAW erhöhen und eine längere Liegedauer und Mehrkosten verursachen können.

Durch die Einführung eines ‚*Renal Pharmacist Consulting Service*‘ konnte eine signifikante Verbesserung von Verordnungen bei rABP erzielt werden. Dieser Service kann also einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im stationären Bereich leisten. Die Informationsweitergabe muss dabei an die Gegebenheiten der jeweiligen Stationen angepasst werden. In einem Setting ohne elektronische Verschreibung hat sich die Weitergabe im Papierformat als effektiver gezeigt, die durch Einlage in die Patientenakte direkt zum Verschreibungsprozess vorlag.

Die Ergebnisse der Studie belegen, dass die Implementierung eines RPCS sinnvoll ist. In weiteren Untersuchungen sollten zusätzliche Maßnahmen untersucht werden, die eine angepasste Verordnung bezüglich rABP fördern können. Des Weiteren sind Studien zum klinischen Outcome, z.B. zur Liegedauer, Auftreten von UAW oder Intensivpflichtigkeit, sowie zur Weitergabe von Informationen in den ambulanten Bereich und zum ökonomischen Outcome sinnvoll.

5 Zusammenfassung

In Deutschland weisen je nach verwendeter Schätzformel 2-7% der erwachsenen Bevölkerung eine eingeschränkte Nierenfunktion (NiFu) mit einer relativen glomerulären Filtrationsrate $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($eGFR_{\text{rel}}$) auf [1,2]. Etwa Dreiviertel der betroffenen Patienten ist ihre Niereninsuffizienz (NI) nicht bekannt [1]. Von den Patienten mit Kenntnis über ihre NI sind nur Zweidrittel diesbezüglich in ärztlicher Behandlung [1]. Studien an stationären internistischen Patienten zeigen, dass etwas 25% von einer NI betroffen sind [6]. Untersuchungen an urologischen Patienten liegen bisher nicht vor.

Etwa 50% aller Arzneistoffe oder deren Metabolite werden über die Niere ausgeschieden. Erfolgt diese Ausscheidung vermindert, ist durch eine Akkumulation im Körper das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) erhöht. Zur Vermeidung von UAW bei Patienten mit NI ist die Anpassung der Dosis an die NiFu oder das Absetzen der Arzneistoffe und Umstellung auf biliär eliminierte Alternativen notwendig.

Um die Medikation adäquat an die NiFu des Patienten anzupassen, ist die korrekte Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) Voraussetzung. Im klinischen Alltag erfolgt dies über Schätzformeln anhand des Serumkreatininwertes. Derzeit international empfohlener Standard ist die CKD-EPI Formel basierend auf dem Serumkreatinin. Die CKD-EPI Formel errechnet eine relative eGFR ($eGFR_{\text{rel}}$) [ml/min/1,73 m^2] normiert auf eine standardisierte Körperoberfläche (KOF) von $1,73 \text{ m}^2$. Zur Beurteilung der Arzneimitteltherapie muss jedoch die Individualisierung auf die wahre KOF des Patienten erfolgen, d.h. die Umrechnung der relativen in die absolute eGFR ($eGFR_{\text{abs}}$). Dies hat vor allem Bedeutung bei Patienten, deren KOF deutlich vom ‚Standard‘ abweicht oder bei Arzneistoffen mit geringer therapeutischer Breite. Diese Umrechnung wird oft vernachlässigt und kann zu Über- oder Unterdosierungen und Fehlern in der Arzneistoffauswahl führen.

Da eine NI häufig unentdeckt bleibt und eine Überprüfung sowie Anpassung der Medikation nicht vorgenommen wurde, ist zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) wichtig, bei stationärer Aufnahme Risikopatienten zu erkennen und nach renalen arzneimittelbezogenen Problemen (rABP) zu screenen.

Ziel dieser Studie war es, eine eingeschränkte Nierenfunktion als Risikofaktor der AMTS bei stationär aufgenommenen urologischen Patienten zu untersuchen. Dazu sollte der Anteil an Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion bei stationärer Aufnahme und der Einfluss der Berechnung der absoluten eGFR auf die Einteilung der eGFR-Kategorien nach KDIGO bestimmt werden. Des Weiteren sollte die Einnahme von ‚Renal Risk Drugs‘ (RRD) und daraus resultierender renaler

arzneimittelbezogener Probleme (rABP) erfasst werden. Schließlich sollte der Einfluss eines ‚Renal Pharmacist Consulting Service‘ (RPCS) auf die Änderung der Verordnungen bei manifesten rABP ermittelt und dabei zwei schriftliche Wege der Informationsweitergabe an die Stationsärzte getestet werden.

In Phase 1 wurden die Nierenfunktion nach CKD-EPI-Formel, Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht retrospektiv für einen sechsmonatigen Zeitraum (Juli bis Dezember 2016) von urologischen Patienten mit pharmazeutischer Arzneimittelanamnese bei Aufnahme erfasst. Die relative eGFR [ml/min/1,73 m²] wurde in die absolute eGFR [ml/min] umgerechnet und der Anteil der Patienten in den unterschiedlichen eGFR-Kategorien (< 15, 15-29, 30-44, 45-59, ≥ 60) bestimmt. Die Medikation bei Aufnahme von allen Patienten mit einer eGFR_{abs} von 15-59 ml/min wurde auf ‚Renal Risk Drugs‘ (RRD) und renale arzneimittelbezogene Probleme (rABP) überprüft. Zur Auswertung der identifizierten rABP wurden diese anhand einer in Anlehnung an die ‚PCNE Classification V8.02‘ eigens entwickelten Klassifikation kategorisiert.

In Phase 2 (Juli 2017 bis Januar 2018) wurde ein RPCS für alle Patienten mit eGFR_{abs} 15-59 ml/min eingeführt und getestet. Die identifizierten rABP wurden als schriftliche Konsile dem Stationsarzt übermittelt. In Phase 2.1 (über 3 Monate) erfolgte dies als gelbes Blatt in der Patientenkurve, in Phase 2.2 (3 Monate) als pdf-Dokument im SAP-i.s.h.med plus E-Mail Hinweis. Die Phasen waren durch einen Monat Interventionspause getrennt. Zur Evaluation der Effektivität der Informationsweitergabe wurden die Verschreibungsänderungen in Phase 2.1 und Phase 2.2 verglichen. Um den Nutzen eines RPCS zu bestimmen, wurden die Unterschiede der Verschreibungsänderungen von Phase 1 und Phase 2 evaluiert.

In Phase 1 zeigten von 1320 Patienten bei stationärer Aufnahme 270 (21%) eine eGFR_{rel} von 15-59 ml/min/1,73 m². Nach Berechnung der absoluten eGFR aus der relativen eGFR mit der individuellen KOF hatten 203 (15%) eine eGFR_{abs} von 15-59 ml/min, wovon 190 (14%) Patienten ≥ 1 Arzneistoff bei Aufnahme einnahmen. Von den 1209 eingenommenen Arzneimitteln dieser Patienten wurden 660 (55%) als RRD eingestuft. Bei 115 von 190 (61%) Patienten wurde mindestens ein rABP identifiziert, dies betraf insgesamt 264 der Arzneimittel und entspricht 22% aller Medikamente zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und 40% der RRD. Im Median traten 2 (0-10) rABP pro Patient auf. Die häufigsten Ursachen waren ‚Dosis zu hoch‘, ‚Nicht optimaler Arzneistoff‘ und ‚Kontraindikation‘. Enoxaparin und Colecalciferol, gefolgt von Ramipril, Spironolactone, HCT, Simvastatin und Metformin zeigten die meisten manifesten oder potentiellen rABP. Je geringer die eGFR-Werte der Patienten waren, desto mehr rABP traten auf.

In Phase 2 wiesen 318 von 1648 Patienten (19%) eine $eGFR_{rel}$ von 15-59 ml/min/1,73 m² auf. Nach Umrechnung hatten 246 (15%) eine $eGFR_{abs}$ von 15-59 ml/min, wovon 234 (14%) ≥ 1 Arzneistoff bei Aufnahme einnahmen. Insgesamt wurde für 63 von 234 (27%) Patienten (Phase 2.1: 35; Phase 2.2: 28) ein schriftliches Konsil mit einem oder mehreren potentiellen und/oder manifesten rABP den Stationsärzten übermittelt. Die Verschreibungsänderung von 53 manifesten rABP wurde überprüft: Insgesamt wurden 29 von 53 (55%) Verschreibungen nach Erhalt des Konsils durch den Stationsarzt geändert (Phase 2.1: 20/32 (63%); Phase 2.2: 9/21 (43%)). Im Vergleich zu Phase 1 ohne RPCS (Umsetzung 21/76, 28%) resultierte die Einführung des RPCS (Umsetzung 29/53, 55%) in Phase 2 in einer signifikanten Verbesserung der Verschreibungsänderung um 27%.

Diese Studie zeigt, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion und renale ABP verbreitete Risikofaktoren für die stationäre Arzneimitteltherapiesicherheit bei urologischen Patienten sind. Beträchtliche Verschiebungen der $eGFR$ -Kategorien wurden bei korrekter Verwendung der $eGFR_{abs}$ zur Arzneimittelanpassung gesehen. Diese könnten bei Nichtbeachten der Umrechnung, insbesondere bei Patienten mit einer von 1,73 m² stark abweichenden KOF, zu Über- oder Unterdosierung und Missachtung von Kontraindikationen führen. Patienten mit NI haben ein erhöhtes Risiko für rABP und daraus folgende UAW, ihre Medikation sollte deshalb bei stationärer Aufnahme überprüfen werden. Durch die Einführung eines *„Renal Pharmacist Consultant Service“* konnten Patienten mit NI identifiziert und die rABP den Stationsärzten als pharmazeutisches Konsil übermittelt werden. Mit einem RPCS konnten signifikant mehr rABP im stationären Aufenthalt gelöst werden, als selbständig durch den Stationsarzt ohne pharmazeutische Betreuung. In einem Krankenhaus ohne elektronisches Medikationsmodul war die Weitergabe von Informationen an den Stationsarzt im Papierformat in der Patientenakte erfolgreicher, als eine elektronische Informationsübermittlung als pdf-Dokument im Klinischen Arbeitsplatzsystem (SAP-i.s.h.med).

6 Publikationsliste

Veröffentlichungen

Originalarbeiten

Seiberth S, Bauer D, Schönermarck U, Mannell H, Stief C, Hasford J, Strobach D. Implementation of a renal pharmacist consultant service - Information sharing in paper versus digital form. Journal of clinical pharmacy and therapeutics. 2021 Feb 20. doi: 10.1111/jcpt.13371. Epub ahead of print.

Seiberth S, Bauer D, Schönermarck U, Mannell H, Stief C, Hasford J, Strobach D. Correct Use of Non-indexed eGFR for Drug Dosing and Renal Drug-related Problems at Hospital Admission. European journal of clinical pharmacology. 2020;76(12):1683-1693. doi: 10.1007/s00228-020-02953-6.

Seiberth S, Tersteegen T, Strobach D, Czock D. Accuracy of freely available online GFR-Calculators using the CKD-EPI equation. European journal of clinical pharmacology. 2020;76(10):1465-70. doi: 10.1007/s00228-020-02932-x

Veröffentlichungen

Übersichtsartikel

Seiberth S, Strobach D. Niereninsuffizienz. Folgen für die Medikation. Pharmazeutische Zeitung. 2017;162(29):24-31.

Wissenschaftliche Kongressbeiträge

Poster

Seiberth S, Berner J, Strobach D, Hug MJ. Inzidenz der postoperativen NSAR-Einnahme bei Patienten mit Antihypertensiva und Einfluss auf die Nierenfunktion – real life data einer retrospektiven Erfassung. 7. Kongress für Arzneimittelinformation, Virtueller Kongress, 06.02.2021. [Krankenhauspharmazie 2021;42(2):85]

Seiberth S, Bayerlein K, Gerke A, Leuschner S, Müller P, Richling I, Rudolph J, Sieg M, von Ameln-Mayerhofer A. ‚Renal Pharmacist‘ – Etablierung und Vernetzung der pharmazeutischen Betreuung von niereninsuffizienten Patienten an vier Standorten in Deutschland. 7. Kongress für Arzneimittelinformation, Virtueller Kongress, 06.02.2021. [Krankenhauspharmazie 2021;42(2):78]

Seiberth S, Bauer D, Mannell H, Schönermarck U, Hasford J, Strobach D. Ein ‚Renal Pharmacist Consultant Service‘ erhöht die stationäre Arzneimitteltherapiesicherheit. (Poster 3) 45. Wissenschaftlicher Kongress und Mitgliederversammlung des Bundesverbandes deutscher Krankenhausapotheker (ADKA), Virtueller Kongress, 14.11.2020. [Krankenhauspharmazie 2020;41(11):486] Auszeichnung mit dem 1. Posterpreis.

Berner J, Seiberth S, Strobach D, Hug MJ. Prävalenz von „Double Whammy“- und „Triple Whammy“-Kombinationen bei stationär behandelten chirurgischen Patienten. (Poster 5) 45. Wissenschaftlicher Kongress und Mitgliederversammlung des Bundesverbandes deutscher Krankenhausapotheker (ADKA), Virtueller Kongress, 14.11.2020. [Krankenhauspharmazie 2020;41(11):475]

Seiberth S, Mannell H, Schönermarck U, Hasford J, Strobach D. Niereninsuffizienz und renale arzneimittelbezogene Probleme bei stationär aufgenommenen urologischen Patienten. 44. Wissenschaftlicher Kongress und Mitgliederversammlung des Bundesverbandes deutscher Krankenhausapotheker (ADKA), Berlin, 09.05.2019 - 11.05.2019. [Krankenhauspharmazie 2019;40(5):290] Nominiert für den Posterpreis

Seiberth S, Strobach D, Mannell H, Schönermarck U, Hasford J. Einnahme von Vitamin D und Analoga bei stationär aufgenommenen Patienten mit Niereninsuffizienz – ‚real life data‘ einer retrospektiven Erfassung. 6. Kongress für Arzneimittelinformation, Köln, 01.02.2019 - 02.02.2016. [Krankenhauspharmazie 2019;40(2):108]

Seiberth S, Strobach D. Dosierungsempfehlungen von Metformin und Sitagliptin in Abhängigkeit von der relativen oder absoluten eGFR. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmazie (DGKPha), Hamburg, 02.11.2018 - 03.11.2018. [Medizinische Monatszeitschrift für Pharmazeuten 2018;41(11)]

Seiberth S, Strobach D, Schönermarck U, Hasford J. Niereninsuffizienz bei stationärer Aufnahme – Ein unterschätztes Risiko für die Arzneimitteltherapiesicherheit?. 5. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie, Berlin, 18.10.2018 - 19.10.2018. [Arzneimittelverordnung in der Praxis 2018;45(4):40]

Seiberth S, Brauchler V, von Heyl T, Strobach D. „Triple Whammy“ combinations: A risk factor for surgical patients? - Prevalence at hospital admission. 46th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy, Heidelberg, 09.10.2017 - 11.10.2017. [International Journal of Clinical Pharmacy (IJCP) 2018;40(1):279]

Seiberth S, Strobach D, Hasford J. Niereninsuffizienz als Risikofaktor der AMTS bei stationärer Aufnahme chirurgischer Patienten – Pilotauswertung einer retrospektiven Beobachtungsstudie. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmazie (DGKPha), Heidelberg, 8.10.2017. [Medizinische Monatszeitschrift für Pharmazeuten 2017;40(11)]

Seiberth S, Strobach D. Arzneimitteldosierung bei urologischen Patienten mit Niereninsuffizienz (NI): Wie ändern sich Dosierungskategorien bei Verwendung unterschiedlicher Schätzformeln?. 42. Wissenschaftlicher Kongress und Mitgliederversammlung des Bundesverbandes deutscher Krankenhausapotheker (ADKA), Würzburg, 11.05.2017 - 13.05.2017. [Krankenhauspharmazie 2017;38(5):275]

Seiberth S, Strobach D. Niereninsuffizienz und Einnahme von „Renal Risk Drugs“ bei stationärer Aufnahme urologischer Patienten. 5. Kongress für Arzneimittelinformation, Köln, 03.02.2017 - 04.02.2017. [Krankenhauspharmazie 2017;38(2):113]

Wissenschaftliche Kongressbeiträge

Kurzvorträge

Seiberth S, Strobach D. Does the individualisation of eGFR for body surface area influence dose recommendations for oral antidiabetic drugs? - Sitagliptin and Metformin as an example. 16th NephroPharmacology Meeting, Heidelberg, 21.10.2017.

Seiberth S, Strobach D. Arzneimitteldosierung bei urologischen Patienten mit Niereninsuffizienz (NI): Wie ändern sich Dosierungskategorien bei Verwendung unterschiedlicher Schätzformeln?. 42. Wissenschaftlicher Kongress und Mitgliederversammlung des Bundesverbandes deutscher Krankenhausapotheker (ADKA), Würzburg, Kurzvortrag am 13.05.2017. [Krankenhauspharmazie 2017;38(5):275]

Seiberth S, Strobach D, Hasford J. Identifizierung arzneimittelbezogener Probleme bei stationärer Aufnahme von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Evaluierung geeigneter Interventionen durch Apotheker. 5. Forschungs- und Doktorandentagung der Arbeitsgruppe der leitenden Universitätsapotheker (LAUD), München, 11-12.11.2016. [Krankenhauspharmazie 2016;37(12):571.

7 Literaturverzeichnis

1. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2001 (DEGS1). Deutsches Ärzteblatt. 2016;113(6):85-91.
2. Trocchi P, Girndt M, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. Impact of the estimation equation for GFR on population-based prevalence estimates of kidney dysfunction. BMC nephrology. 2017;18(1):341.
3. Kielstein J, Keller F. Pharmakotherapie bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit. Der Internist. 2012;53(7):802-9.
4. Braun F, Brinkkotter PT. [Decline in renal function in old age : Part of physiological aging versus age-related disease]. Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie. 2016;49(6):469-76.
5. Hartmann B, Czock D, Keller F. Arzneimitteltherapie bei Patienten mit chronischem Nierenversagen. Deutsches Ärzteblatt. 2010;Jg. 107(Heft 37):647-55.
6. Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Use of renal risk drugs in hospitalized patients with impaired renal function--an underestimated problem? Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2006;21(11):3164-71.
7. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2010.
8. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D. UpToDate online. Last updated: Oct 14, 2019. www.uptodate.com (Zugriff 30.06.2020).
9. National Kidney Foundation. Frequently asked questions about GFR estimates. 2014;USA. https://www.kidney.org/sites/default/files/12-10-4004_FAQ-ABE.pdf.
10. Inker LA, Perrone RD. Assessment of kidney function. UpToDate online. Last updated: Aug 21, 2019. www.uptodate.com (Zugriff 30.06.2020).
11. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. Creatinine Standardization: Recommendations. Online: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/clinical-tools-patient-management/kidney-disease/laboratory-evaluation/glomerular-filtration-rate/creatinine-standardization/recommendations> (Zugriff am 10.04.2020).
12. National Kidney Foundation. Cystatin C. What is its role in estimating GFR? 2009;USA. https://www.kidney.org/sites/default/files/02-10-0204_GAJ_CystatinC.pdf.
13. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. The New England journal of medicine. 2012;367(1):20-9.
14. Brendan L. Urea cycle disorders: Clinical features and diagnosis, chapter pathogenesis. UpToDate online. Last updated: Jun 11, 2019. www.uptodate.com (Zugriff 30.06.2020).
15. Rosenberg M. Overview of the management of chronic kidney disease in adults. UpToDate online. Last updated: Apr 01, 2020. www.uptodate.com (Zugriff 30.06.2020).
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2013;3:1-150.
17. Markowitz GS, Perazella MA. Acute phosphate nephropathy. UpToDate online. Last updated: Jan 14, 2019. www.uptodate.com (Zugriff 30.06.2020).
18. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16(1):31-41.
19. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Annals of internal medicine. 2009;150(9):604-12.
20. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. 2015;London. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-decreased-renal-function_en.pdf.

21. Levey AS, Inker LA. Assessment of Glomerular Filtration Rate in Health and Disease: A State of the Art Review. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2017;102(3):405-19.
22. Czock D, Bertsche T, Haefeli WE. Drug dose adjustments in patients with renal impairment. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009;54(5):983-4; author reply 5-6.
23. Bouquegneau A, Vidal-Petiot E, Moranne O, Mariat C, Boffa JJ, Vrtovsniak F, et al. Creatinine-based equations for the adjustment of drug dosage in an obese population. *British journal of clinical pharmacology*. 2016;81(2):349-61.
24. Chew-Harris JS, Chin PK, Florkowski CM, George P, Endre Z. Removal of body surface area normalisation improves raw-measured glomerular filtration rate estimation by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation and drug dosing in the obese. *Internal medicine journal*. 2015;45(7):766-73.
25. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, Ohba S, Shiigai T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney international*. 2007;71(2):159-66.
26. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(1):180-8.
27. Delanaye P, Schaeffner E, Ebert N, Cavalier E, Mariat C, Krzesinski JM, et al. Normal reference values for glomerular filtration rate: what do we really know? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(7):2664-72.
28. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *The New England journal of medicine*. 2014;371(1):58-66.
29. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:1-141.
30. Erdbruegger U, Okusa MD. Etiology and diagnosis of prerenal disease and acute tubular necrosis in acute kidney injury in adults. UpToDate online. Last updated: May 04, 2020. www.uptodate.com (Zugriff 30.06.2020).
31. Fatehi P, Hsu CY. Diagnostic approach to adult patients with subacute kidney injury in an outpatient setting. UpToDate online. Last updated: Apr 08, 2020. www.uptodate.com (Zugriff 30.06.2020).
32. Cardoso MP, Pereira LAL. Native vitamin D in pre-dialysis chronic kidney disease. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2019;39(1):18-28.
33. Deutsche Fachinformation HCT AAA 25mg, Stand 10/2018.
34. Bank N, Lief PD, Piczon O. Use of diuretics in treatment of hypertension secondary to renal disease. *Archives of internal medicine*. 1978;138(10):1524-9.
35. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Ammous F. Chlorthalidone for poorly controlled hypertension in chronic kidney disease: an interventional pilot study. *American journal of nephrology*. 2014;39(2):171-82.
36. Jones B, Nanra RS. Double-blind trial of antihypertensive effect of chlorothiazide in severe renal failure. *Lancet (London, England)*. 1979;2(8155):1258-60.
37. Acchiardo SR, Skoutakis VA. Clinical efficacy, safety, and pharmacokinetics of indapamide in renal impairment. *American heart journal*. 1983;106(1 Pt 2):237-44.
38. Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S, Somma-Delpero C, Mundler O, Berland Y. A randomized trial of furosemide vs hydrochlorothiazide in patients with chronic renal failure and hypertension. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2005;20(2):349-53.
39. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(19):1527-34.
40. Bovee DM, Visser WJ, Middel I, De Mik-van Egmond A, Greupink R, Masereeuw R, et al. A Randomized Trial of Distal Diuretics versus Dietary Sodium Restriction for Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2020;31(3):650-62.
41. Holm H, Bjerke K, Holst L, Mathiesen L. Use of renal risk drugs in patients with renal impairment. *International journal of clinical pharmacy*. 2015;37(6):1136-42.

42. Tesfaye WH, Castelino RL, Wimmer BC, Zaidi STR. Inappropriate prescribing in chronic kidney disease: A systematic review of prevalence, associated clinical outcomes and impact of interventions. *International journal of clinical practice*. 2017;71(7).
43. Pharmaceutical Care Network Europe Foundation (PCNE). Klassifikation arzneimittelbezogener Probleme V9.00. 2019;Zuidlaren. https://www.pcne.org/upload/files/343_PCNE_V9.0_German_translation.pdf.
44. Breton G, Froissart M, Janus N, Launay-Vacher V, Berr C, Tzourio C, et al. Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function--the Three-City population-based study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(9):2852-9.
45. Joosten H, Drion I, Boogerd KJ, van der Pijl EV, Slingerland RJ, Slaets JP, et al. Optimising drug prescribing and dispensing in subjects at risk for drug errors due to renal impairment: improving drug safety in primary healthcare by low eGFR alerts. *BMJ Open*. 2013;3(1).
46. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Archives of internal medicine*. 2006;166(9):955-64.
47. Viktil KK, Blix HS. The impact of clinical pharmacists on drug-related problems and clinical outcomes. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2008;102(3):275-80.
48. Al Raiisi F, Stewart D, Fernandez-Llimos F, Salgado TM, Mohamed MF, Cunningham S. Clinical pharmacy practice in the care of Chronic Kidney Disease patients: a systematic review. *International journal of clinical pharmacy*. 2019;41(3):630-66.
49. Baum S, Harder S. Appropriate dosing in patients with impaired renal function on medical wards before and after an educational intervention. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2010;48(1):29-35.
50. Bertsche T, Fleischer M, Pfaff J, Encke J, Czock D, Haefeli WE. Pro-active provision of drug information as a technique to address overdosing in intensive-care patients with renal insufficiency. *European journal of clinical pharmacology*. 2009;65(8):823-9.
51. Bundesministeriums für Gesundheit. Aktionsplan 2016-2019 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland. 2016;Bonn. <https://www.akdae.de/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-2016-2019/Aktionsplan-AMTS-2016-2019.pdf>.
52. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *The New England journal of medicine*. 1987;317(17):1098.
53. Ashley C, Dunleavy A. *The Renal Drug Handbook: The Ultimate Prescribing Guide for Renal Practitioners*. Abingdon, UK: Radcliffe Publishing; 2017.
54. Pharmaceutical Care Network Europe Foundation (PCNE). Classification for Drug related problems V8.02. 2017;Zuidlaren. https://www.pcne.org/upload/files/230_PCNE_classification_V8-02.pdf.
55. Hart LA, Anderson GD. Methods of Estimating Kidney Function for Drug Dosing in Special Populations. *Clinical pharmacokinetics*. 2018;57(8):943-76.
56. Chang AR, Zafar W, Grams ME. Kidney Function in Obesity-Challenges in Indexing and Estimation. *Advances in chronic kidney disease*. 2018;25(1):31-40.
57. Rubner-Institut M. Ergebnisbericht Teil 1 Nationale Verzehrstudie II. 2008;Karlsruhe. https://www.mri.bund.de/fileadmin/MRI/Institute/EV/NVS_II_Abschlussbericht_Teil_1_mit_Ergaenzungsbericht.pdf.
58. Kwan D. Polypharmacy: optimizing medication use in elderly patients. *Practice*. 2013;20:25.
59. Wastesson JW, Oksuzyan A, von Bornemann Hjelmberg J, Christensen K. Changes in Drug Use and Polypharmacy After the Age of 90: A Longitudinal Study of the Danish 1905 Cohort. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;65(1):160-4.
60. Ramage-Morin PL. Medication use among senior Canadians. *Health reports*. 2009;20(1):37-44.
61. Sinnige J, Braspenning JC, Schellevis FG, Hek K, Stirbu I, Westert GP, et al. Inter-practice variation in polypharmacy prevalence amongst older patients in primary care. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2016;25(9):1033-41.

62. Knopf H, Grams D. [Medication use of adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):868-77.
63. Günster C, Klose J, Schmacke N. Versorgungs-Report 2012 Schwerpunkt: Gesundheit im Alter. 2012;Stuttgart. https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/Buchreihen/Versorgungsreport/2012/Kapitel%20mit%20Deckblatt/wido_vsr2012_kap07.pdf.
64. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DS, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy Among Adults Aged 65 Years and Older in the United States: 1988-2010. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2015;70(8):989-95.
65. Hoffmann P, Keller F. Increased major bleeding risk in patients with kidney dysfunction receiving enoxaparin: a meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology*. 2012;68(5):757-65.
66. DOSING. Informationen zur Arzneimittel-Anwendung & -Sicherheit. Dosierung bei Niereninsuffizienz. Online www.dosing.de (Zugriff am 10.04.2020).
67. Caravaca-Fontan F, Gonzales-Candia B, Luna E, Caravaca F. Relative importance of the determinants of serum levels of 25-hydroxy vitamin D in patients with chronic kidney disease. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2016;36(5):510-6.
68. Morrone LF, Bolasco P, Camerini C, Cianciolo G, Cupisti A, Galassi A, et al. Vitamin D in patients with chronic kidney disease: a position statement of the Working Group "Trace Elements and Mineral Metabolism" of the Italian Society of Nephrology. *Journal of nephrology*. 2016;29(3):305-28.
69. Alvarez J, Wasse H, Tangpricha V. Vitamin D supplementation in pre-dialysis chronic kidney disease: A systematic review. *Dermato-endocrinology*. 2012;4(2):118-27.
70. Seiberth S, Strobach D, Mannell H, Schönermarck U, Hasford J. Einnahme von Vitamin D und Analoga bei stationär aufgenommenen Patienten mit Niereninsuffizienz – ‚real life data‘ einer retrospektiven Erfassung. *Krankenhauspharmazie* 2019;40(2):108.
71. Deutsche Fachinformation Delix, Stand 05/2019.
72. Deutsche Fachinformation Aldactone 25, Stand 07/2018.
73. Deutsche Fachinformation Siofor, Stand 01/2020.
74. Deutsche Fachinformation Januvia, Stand 08/2018.
75. Deutsche Fachinformation Zocor, Stand 08/2019.
76. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;340:c2197.
77. Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;346:f880.
78. Laliberte MC, Normandeau M, Lord A, Lamarre D, Cantin I, Berbiche D, et al. Use of over-the-counter medications and natural products in patients with moderate and severe chronic renal insufficiency. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2007;49(2):245-56.
79. Dorks M, Herget-Rosenthal S, Schmiemann G, Hoffmann F. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and renal failure in nursing home residents-results of the study "Inappropriate Medication in Patients with Renal Insufficiency in Nursing Homes". *Wiener klinische Wochenschrift*. 2016;128(7-8):287-90.
80. Adams RJ, Appleton SL, Gill TK, Taylor AW, Wilson DH, Hill CL. Cause for concern in the use of non-steroidal anti-inflammatory medications in the community--a population-based study. *BMC family practice*. 2011;12:70.
81. Modig S, Elmstahl S. Kidney function and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs among elderly people: a cross-sectional study on potential hazards for an at risk population. *International journal of clinical pharmacy*. 2018;40(4):870-7.
82. Hug BL, Witkowski DJ, Sox CM, Keohane CA, Seger DL, Yoon C, et al. Occurrence of adverse, often preventable, events in community hospitals involving nephrotoxic drugs or those excreted by the kidney. *Kidney international*. 2009;76(11):1192-8.

83. Dorks M, Allers K, Schmiemann G, Herget-Rosenthal S, Hoffmann F. Inappropriate Medication in Non-Hospitalized Patients With Renal Insufficiency: A Systematic Review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;65(4):853-62.
84. Hassan Y, Al-Ramahi R, Abd Aziz N, Ghazali R. Drug use and dosing in chronic kidney disease. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2009;38(12):1095-103.
85. Falconer N, Barras M, Cottrell N. Systematic review of predictive risk models for adverse drug events in hospitalized patients. *British journal of clinical pharmacology*. 2018;84(5):846-64.
86. Vidal L, Shavit M, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of dose for renal function. *BMJ (Clinical research ed)*. 2005;331(7511):263.
87. Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, O'Reilly M, Shanks AM, Fetterman DM, et al. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology*. 2007;107(6):892-902.
88. Brauner Christensen J, Aasbrenn M, Sandoval Castillo L, Ekmann A, Giver Jensen T, Pressel E, et al. Predictors of Acute Kidney Injury After Hip Fracture in Older Adults. *Geriatric orthopaedic surgery & rehabilitation*. 2020;11:2151459320920088.
89. Wu Q, Yang H, Bo H, Fu M, Zhong X, Liang G, et al. Predictive role of estimated glomerular filtration rate prior to surgery in postsurgical acute kidney injury among very elderly patients: a retrospective cohort study. *Renal failure*. 2019;41(1):866-74.
90. Awdishu L, Coates CR, Lyddane A, Tran K, Daniels CE, Lee J, et al. The impact of real-time alerting on appropriate prescribing in kidney disease: a cluster randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA*. 2016;23(3):609-16.
91. Jourdan JP, Muzard A, Goyer I, Ollivier Y, Oulkhair Y, Henri P, et al. Impact of pharmacist interventions on clinical outcome and cost avoidance in a university teaching hospital. *International journal of clinical pharmacy*. 2018;40(6):1474-81.
92. AbuRuz SM, Alrashdan Y, Jarab A, Jaber D, Alawwa IA. Evaluation of the impact of pharmaceutical care service on hospitalized patients with chronic kidney disease in Jordan. *International journal of clinical pharmacy*. 2013;35(5):780-9.
93. Arrabal-Duran P, Duran-Garcia ME, Ribed-Sanchez A, Hidalgo-Collazos P, Sanjurjo-Saez M. Pharmaceutical interventions in prescriptions for patients admitted with chronic renal failure. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2014;34(6):710-5.
94. Barnes KD, Tayal NH, Lehman AM, Beatty SJ. Pharmacist-driven renal medication dosing intervention in a primary care patient-centered medical home. *Pharmacotherapy*. 2014;34(12):1330-5.
95. Vessal G. Detection of prescription errors by a unit-based clinical pharmacist in a nephrology ward. *Pharmacy world & science : PWS*. 2010;32(1):59-65.
96. Staino C, Pilch N, Patel S, Trobaugh K, Fleming J, Meadows H, et al. Optimizing finite resources: Pharmacist chart reviews in an outpatient kidney transplant clinic. *Journal of the American Pharmacists Association : JAPhA*. 2015;55(6):613-20.
97. Abdulghani KH, Aseeri MA, Mahmoud A, Abulezz R. The impact of pharmacist-led medication reconciliation during admission at tertiary care hospital. *International journal of clinical pharmacy*. 2018;40(1):196-201.
98. Leguelinel-Blache G, Arnaud F, Bouvet S, Dubois F, Castelli C, Roux-Marson C, et al. Impact of admission medication reconciliation performed by clinical pharmacists on medication safety. *European journal of internal medicine*. 2014;25(9):808-14.
99. Kunkel M, Krämer I. Die pharmazeutische Arzneimittelanamnese. Ein Vergleich zur Arzneimittelanamnese durch Chirurgen oder Anästhesisten. *Krankenhauspharmazie* 2013;34:280-6.

8 Anhang

Anhang 1 Vorlage Arzneimittelkonsil für Patienten mit eingeschränkter NiFu; Papierversion gelb.

	KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN	CAMPUS GROSSHADERN CAMPUS INNENSTADT APOTHEKE	
Arzneimittelkonsil für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion			Datum:
Name, Vorname Geburtsdatum Station		Größe: cm Gewicht: kg KOF*: m ²	
Laborbefund vom			
eGFR (CKD-EPI): ml/min/1,73m ² Kreatinin**: mg/dl		Nierenfunktion:	
eGFR umgerechnet auf die KOF* des Patienten: ml/min			
<input type="checkbox"/> Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz		<input type="checkbox"/> Nicht optimales Arzneimittel bei Niereninsuffizienz	
<input type="checkbox"/> Kontraindikation bei Niereninsuffizienz		<input type="checkbox"/> Arzneimittel mit Vorsicht anwenden	
<input type="checkbox"/> Monitoring nötig		<input type="checkbox"/> Arzneimittel mit nephrotoxischen UAW	
<input type="checkbox"/> _____			
wichtige Anmerkungen:			
Auszug aus der Arzneimittel- therapie des Patienten		Empfehlung	
Wirkstoff	Dosierung		
Datum:		Apothekerunterschrift:	
<input type="checkbox"/> Zur Kenntnis genommen von (Arzt):		Telefon	Datum, Unterschrift Arzt
Empfehlung umgesetzt			
<input type="checkbox"/> Ja			
<input type="checkbox"/> Nein; Begründung:			
<small>Dies ist eine pharmazeutische Empfehlung. Die Umsetzung bedarf einer ärztlichen Anordnung.</small>			
Kontakt Anamnese-Apotheker: ☎76482 o. ☎75840 ✉ sarah.seiberth@med.uni-muenchen.de			
<small>* KOF (Körperoberfläche) nach Mosteller ** In den Befunden der Klinischen Chemie ist der unkompenzierte Kreatininwert angegeben. Zum Errechnen der GFR nach der CKD-EPI-Formel wird der kompenzierte Kreatininwert (-0,2 mg/ml) verwendet, um einen analytischen Fehler zu kompensieren.</small>			

Anhang 2

E-Mail Hinweis an Stationsärzte zum ‚Apothekenkonsil NiFu‘.

The screenshot shows an email client window titled 'Apothekenkonsil NiFu - Nachricht (HTML)'. The interface includes a menu bar with options like 'Datei', 'Nachricht', 'Einfügen', 'Optionen', 'Text formatieren', 'Überprüfen', 'Adobe PDF', and 'Was möchten Sie tun?'. Below the menu is a toolbar with icons for spell check, thesaurus, word count, intelligent search, translation, and language. The email header shows 'An...', 'Cc...', and 'Betreff: Apothekenkonsil NiFu'. The main body of the email contains the following text:

Sehr geehrte/r Frau Dr./ Herr Dr. ,

Diese Mail wird Ihnen bzgl. Ihres/r Patienten/in **Patientenname, geb. Geburtsdatum**, zugesendet.
Routinemäßig wurde bei Aufnahme eine Arzneimittelanamnese durch die Apotheke durchgeführt. Aufgrund der verschlechterten Nierenfunktion (GFR <60 ml/min) des/der Patienten/in wurde zu Ihrer Unterstützung die Medikation durch einen Apotheker auf renale Risiken überprüft.
Das **Apothekenkonsil NiFu** ist für Sie im **SAP PatientenOrganizer unter den Dokumenten** abgelegt. Wir bitten Sie dieses zur Lösung der arzneimittelbezogenen Probleme aufzurufen.

Der Inhalt dieser E-Mail ist vertraulich zu behandeln!

Wir stehen Ihnen gerne für Rückfragen zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen,

Sarah Seiberth
Apothekerin

Apotheke
Klinikum der Universität München
Campus Großhadern
Marchioninstr. 15, 81377 München

Tel.: +49 (0)89 4400 75840 / 76482
Fax: +49 (0)89 4400 76608
E-Mail: sarah.seiberth@med.uni-muenchen.de
www.klinikum.uni-muenchen.de

 
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts (AöR)

Anhang 3 Ausschnitt aus der angefertigten, tabellarischen Übersicht ‚Renal Risk Drugs‘.

S	
Arzneistoff	Hinweise bei einer Nierenfunktionsstörung
Saxagliptin	Bei GFR < 45 ml/min wird eine Dosisreduktion auf 1x täglich 2,5 mg empfohlen. [FachInfo Onglyza®, 08/2018] Anpassung der Dosis an die Nierenfunktion.
Simvastatin	Bei KreaCl < 30 ml/min sollten Dosen über 10mg/Tag sorgfältig erwogen und, falls erforderlich, mit Vorsicht verordnet werden. [FachInfo Zocor®, 08/2019; AiDKlinik] Reevaluation der Dosis empfohlen. Monitoring: CK
Sitagliptin	GFR ≥ 45 ml/min: keine Dosisanpassung (100 mg 1x tägl.) GFR 30 - < 45 ml/min: 50 mg 1x tägl. GFR < 30 ml/min und Dialysepatienten: 25 mg 1x tägl. [FachInfo Januvia®, 08/2018; AiDKlinik] Anpassung der Dosis an die Nierenfunktion.

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildungen

Abbildung 1	Schema der Metabolisierung von Vitamin D (Colecalciferol) zur aktiven Form Calcitriol.....	9
Abbildung 2	Berechnung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) und der Kreatinin-Clearance mit Kreatinin-basierten Formeln.	13
Abbildung 3	Studienablauf.....	21
Abbildung 4	Klassifizierungsschema der renalen arzneimittelbezogenen Probleme (rABP).....	26
Abbildung 5	Patientenflow-Chart der sechsmonatigen Beobachtungsstudie (Phase 1).	29
Abbildung 6	Anteil der Patienten in den jeweiligen eGFR-Kategorien entsprechend der relativen versus absoluten eGFR nach CKD-EPI-Formel in Studienphase 1 (n=1320).	31
Abbildung 7	„Renal Risk Drugs“, die in Studienphase 1 am häufigsten mit manifesten oder potentiellen renalen arzneimittelbezogenen Problemen (rABP) in Verbindung gebracht wurden.	33
Abbildung 8	Charakterisierung der potentiellen und manifesten renalen arzneimittelbezogenen Probleme (rABP; n=260) und Interventionen in Studienphase 1.	35
Abbildung 9	Patientenflow-Chart der Studienphase 2, getrennt in Studienphase 2.1 (Papierform, 3 Monate) und Studienphase 2.2 (pdf-Dokument elektronisch, 3 Monate).	37
Abbildung 10	Anteil der Patienten in den jeweiligen eGFR-Kategorien entsprechend der relativen versus absoluten eGFR nach CKD-EPI-Formel in Studienphase 2 (n=1648).	40
Abbildung 11	Charakterisierung der potentiellen und manifesten renalen arzneimittelbezogenen Probleme (rABP; n=105) und Interventionen in Studienphase 2.	43
Abbildung 12	Arzneistoffklassen nach ATC-Code, die in Studienphase 2 am häufigsten mit renalen arzneimittelbezogenen Problemen (rABP) in Verbindung gebracht wurden.	44
Abbildung 13	Vergleich der Änderung der Arzneimittelverordnung bei manifesten [#] rABP in Phase 2.1 (Papierform, n=20/32) versus Phase 2.2 (elektronisches pdf-Dokument plus E-Mail Hinweis, n=9/21).	45
Abbildung 14	Änderung der Verordnung bei manifesten [#] rABP (n=76) in Phase 1 (Retrospektive Beobachtungsstudie ohne „Renal Pharmacist Consultant Service“ (RPCS)).	47
Abbildung 15	Vergleich der Änderung der Verordnung bei manifesten [#] rABP in Phase 1 (Retrospektive Beobachtungsstudie, n=21/76) versus Phase 2 (Implementierung „Renal Pharmacist Consultant Service“ (RPCS), n=29/53).	47

Tabellen

Tabelle 1	GFR-Kategorien nach KDIGO [16].	15
Tabelle 2	Demografische und klinische Patientencharakteristika von allen Patienten mit pharmazeutischer Arzneimittelanamnese und absolutem eGFR-Wert im sechsmonatigem Studienzeitraum.	30
Tabelle 3	Anzahl der 'Renal Risk Drugs' (RRD) der Patienten mit einer eGFR _{abs} 15-59 ml/min und ≥ 1 Arzneimittel (AM) bei Aufnahme in Studienphase 1 (n=190).	32
Tabelle 4	Renale arzneimittelbezogene Probleme (rABP) der Patienten mit einer eGFR _{abs} 15-59 ml/min und ≥ 1 Arzneistoff (AS) in Studienphase 1 und Interventionen, die an die Verschreiber hätten erfolgen sollen.	34
Tabelle 5	Demografische und klinische Patientencharakteristika der in Studienphase 2 eingeschlossenen Patienten mit einer eGFR _{abs} von 15-59 ml/min und ≥ 1 Arzneimittel.	38
Tabelle 6	Vergleich der demografischen und klinischen Patientencharakteristika der Patienten mit rABP in Studienphase 2.	39
Tabelle 7	Renale arzneimittelbezogene Probleme (rABP) und Interventionen der Patienten mit eGFR _{abs} 15-59 ml/min und ≥ 1 Arzneistoff (AS) in Studienphase 2.	42

Anhang

Anhang 1	Vorlage Arzneimittelkonsil für Patienten mit eingeschränkter NiFu; Papierversion gelb.	77
Anhang 2	E-Mail Hinweis an Stationsärzte zum ‚Apothekenkonsil NiFu‘.	78
Anhang 3	Ausschnitt aus der angefertigten, tabellarischen Übersicht ‚Renal Risk Drugs‘.	79

Eidesstattliche Versicherung

Sarah Friederike Seiberth

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Arzneimittelbezogener Probleme bei urologischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – Identifikation und klinisch-pharmazeutische Betreuung im Klinikalltag“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 20.07.2020

Sarah Seiberth

Danksagung

Diese Doktorarbeit ist im Rahmen meiner Arbeit als Apothekerin am LMU Klinikum München im Zeitraum von Oktober 2015 bis August 2020 entstanden. Ich möchte allen Kollegen und Kolleginnen herzlich danken, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum erfolgreichen Abschluss meiner Doktorarbeit beigetragen haben und mir bei Fragen immer hilfreich zur Seite gestanden sind.

An erster Stelle gilt mein herzlicher Dank meinem Doktorvater, Herrn **Prof. Dr. med. Joerg Hasford**, für die Möglichkeit mein Promotionsvorhaben unter seiner Betreuung zu realisieren und das entgegengebrachte Vertrauen. Ebenso meiner Betreuerin, Frau **Dr. rer. biol. hum. Dorothea Strobach**, die diese Arbeit durch ihre wissenschaftliche und methodische Unterstützung und ein stets offenes Ohr erst möglich gemacht hat. Herrn **Dr. med Ulf Schönermarck** für die fachliche Unterstützung bei der Entwicklung und Durchführung dieser Arbeit sowie das stets hilfreiche und konstruktive Feedback. Herrn **Prof. Dr. med. Christian Stief** für die Möglichkeit meine Studie an der Urologischen Klinik und Poliklinik des LMU Klinikums durchzuführen und **allen Ärzten und Pflegekräften** auf den urologischen Stationen, die während der Studienzeit zur erfolgreichen Durchführung beigetragen haben.

Ein ganz besonderer Dank geht an das **Promotionsprogramm Klinische Pharmazie**, durch das die Rahmenbedingungen zur Durchführung meiner Doktorarbeit erst geschaffen wurden. Ganz besonders an die Leitung, Frau **PD Dr. rer. nat. Hanna Mannell**, für ihre Begleitung und Betreuung bei meinen Publikationen und die hilfreichen Tipps zur Präsentation meiner Forschungsergebnisse. Du hattest stets ein offenes Ohr für meine Fragen und Anliegen, vielen Dank dafür! Des Weiteren gilt mein Dank Frau **Dr. rer. biol. hum. Cornelia Vetter-Kerkhoff** für ihren unermüdlichen Einsatz für die klinische Pharmazie und die Ermutigung mit unseren Promotionsprojekten einen Unterschied zu machen. Der **Stiftung Patient und Klinische Pharmazie** für die finanzielle Unterstützung, um Kongresse und Fortbildungen zu besuchen und meine wissenschaftliche Arbeit zu präsentieren. Auch gilt mein Dank **allen Betreuern**, die durch ihre Erfahrung bei zahlreichen Diskussionsrunden stets hilfreiches Feedback geben konnten. Meinen **Mitdoktoranden**, die mich in den arbeitsreichen Zeiten stets moralisch unterstützt haben und für all die praktischen Tipps und Aufmunterungen im richtigen Augenblick. Ein herzlicher Dank gilt auch Frau **Monika Andraschko** für die Unterstützung meines Projektes und des Promotionsprogramms von Seiten der Apotheke des LMU Klinikums, sowie **meinen Arbeitskollegen** in der Apotheke, durch die ich mich die letzten Jahre fachlich

weiterentwickeln durfte und die mir stets den Rücken frei gehalten haben für Kongressbesuche etc.

Ich danke **meinen Freunden**, die mich durch meine Promotionszeit begleitet haben. Ihr habt durch tolle gemeinsame Urlaube, Abende, Volksfest- und Biergartenbesuche die letzten Jahre unvergesslich gemacht. Meinem Großvater **Gustav** für den es immer ein großer Traum war, dass seine Enkel einen akademischen Grad erlangen. Meinen Schwiegereltern in spe **Maria und Charly** für die Möglichkeit ein wunderschönes Zuhause in München zu haben und die moralische Unterstützung während der Promotionszeit.

Am Schluss möchte ich ganz besonders meinen Eltern **Jutta und Josef** danken, die mich in jeder Hinsicht unterstützt haben, meine Promotion erst ermöglicht haben und immer für mich da sind. Meiner Zwillingsschwester **Jasmin**, ohne deren moralische und fachliche Unterstützung ich menschlich und beruflich nicht diese Erfolge feiern könnte. Ich kann nicht in Worte fassen wie unendlich dankbar ich für Dich an meiner Seite bin. Meinem Freund **Dominik**, der immer an mich geglaubt und mich im richtigen Augenblick ermutigt hat. Danke, dass du immer für mich da bist und mir durch deine Unterstützung immer wieder neue Wege aufgezeigt hast, wenn ich nicht weiter wusste. Ich bin unfassbar dankbar, dass wir unserer Promotionszeit (zum größten Teil) gemeinsam in München verbringen durften und diese Zeit auch dadurch unvergesslich bleibt.