



## Hintergrund

Ein Faktor, der die Rekonvaleszenz auf Intensivstationen ungünstig beeinflussen kann, ist das Auftreten von Delirien. Welchen Einfluss ein hohes anticholinerges Potenzial einer Arzneimitteltherapie auf das Auftreten eines Delirs während einer intensivmedizinischen Behandlung hat, ist bisher nicht bekannt. Zur Behandlung dieser Delirien werden häufig Neuroleptika eingesetzt, welche oft auch QT-Zeit verlängernde Nebenwirkungen haben. Zusätzlich müssen zur Behandlung der Hauptdiagnose Medikamente angewendet werden, die das Risiko zur Auslösung von QT-Zeitverlängerungen weiter erhöhen können. Die klinische Relevanz der möglichen Folgen dieser Interaktionen (Delir und QT-Zeitverlängerung) ist unklar.

## Ziele:

- Beantwortung folgender Fragestellungen:
- Welche Arzneimittelkombinationen mit klinisch relevanten und hoch relevanten Interaktionen kommen am häufigsten auf der Intensivstation vor?
  - Vor welchen Effekten wird durch das Interaktionsprogramm «mediQ»<sup>1</sup> am häufigsten gewarnt?
  - Besteht ein Zusammenhang zwischen dem anticholinergen Potenzial einer Medikation und dem Auftreten von Delirien?
  - Führen Interaktionen zu einem erhöhten Risiko für eine QT-Zeitverlängerung?

## Methoden:

Die Arzneimitteltherapien von Patienten der Intensivstation, die sich dort mindestens 24 Stunden aufhielten, wurden täglich über einen Zeitraum von drei Monaten erfasst. Zudem wurden die vom Pflegepersonal bei Bedarf gemessenen QT<sub>c</sub>-Zeiten sowie die Ergebnisse des täglichen Delirium-Screenings (mittels der Intensive Care Delirium Screening Checkliste) erhoben. Arzneistoffwechselwirkungen wurden mit Hilfe des Interaktionsprogramms «mediQ» bestimmt, wobei ausschliesslich Wechselwirkungen mit Interaktionsstärken 2 (klinisch relevant) und 3 (hoch relevant) berücksichtigt wurden. Die Arzneistoffinteraktionen wurden nach resultierenden Effekten gruppiert. Insbesondere Interaktionen wurden zusammengefasst, bei denen explizit vor QT-Zeitverlängerung, Torsade de pointes sowie Delir oder Verwirrung gewarnt wurde. Um die Belastung mit anticholinerg wirksamen oder QT-Zeit verlängernden Medikamenten darzustellen, wurde eine Arzneistoffliste, basierend auf wissenschaftlichen Publikationen<sup>2,3</sup>, erstellt. Den Wirkstoffen wurden in jeder Kategorie Punkte, je nach der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer QT-Zeitverlängerung<sup>2</sup> bzw. der anticholinergen Potenz<sup>3</sup>, zugeordnet. Es wurden Punkte von 0 – 3 vergeben. Die Gesamtbelastung einer Medikation an anticholinerg bzw. QT-Zeit verlängernder Wirkung wurde jeweils durch Addition der Punkte ermittelt. Die so berechnete Belastung wurde mit den am selben Tag erhobenen Messergebnissen (Delir bzw. QT<sub>c</sub>-Zeit) korreliert. Für alle Berechnungen wurde Excel 2007 verwendet.

## Resultate und Diskussion:

### Patientenkollektiv:

Insgesamt wurden Daten von 73 Patienten erfasst, die 376 Patiententagen entsprechen. Das durchschnittliche Alter betrug 66 Jahre. 62 % der Behandelten waren männlich. Im Durchschnitt wurden die Patienten 5 Tage auf der Intensivstation behandelt und erhielten 12 verschiedene Medikamente pro Tag.

### Arzneistoffwechselwirkungen:

Durch das Interaktionsprogramm «mediQ» wurden 1650 Wechselwirkungen der Stärke 2 und 3 erfasst, was etwa 4 Arzneistoffinteraktionen pro Patiententag entsprach. Bei den fünf am häufigsten gemeldeten Interaktionen wurde Haloperidol mit jeweils einer anderen Substanz kombiniert (Abbildung 1). Die am häufigsten gemeldete Arzneimittelwechselwirkung war Haloperidol und Quetiapin, die von allen 1650 dokumentierten Interaktionen 5 % ausmachte und als klinisch relevant gilt. Haloperidol besitzt neben dem bekannten Risiko zur Auslösung von Torsade de pointes-Tachykardien eine anticholinerge Wirkkomponente.

Die Untersuchung der gruppierten Interaktionen ergab, dass bei über 50 % aller erhobenen Interaktionen vor Effekten auf das Herz oder das Kreislaufsystem gewarnt wurde. Bei fast 30 % wurde ausdrücklich auf ein erhöhtes Risiko für QT-Zeitverlängerung oder Torsade de pointes aufmerksam gemacht. Auf ein mögliches häufigeres Auftreten von Delirien wurde durch das Programm bei 1 % aller dokumentierten Interaktionen hingewiesen. Eine Kombination beider möglicher Effekte wurde bei 1,5 % der Wechselwirkungen gemeldet (Abbildung 2).

### Ergebnisse der Untersuchung des Delirs:

Durch die statistische Auswertung der Korrelation der anticholinergen Punkte mit dem Auftreten von Delirien konnte die Hypothese, dass mit stärkerer Belastung durch anticholinerg wirksame Arzneistoffe vermehrt Delirien auftreten ( $p < 0,01$ ), bestätigt werden (Abbildung 3). Bereits ab der Kombination einer sehr stark anticholinergen (3 Punkte) mit einer sehr schwach anticholinerg wirksamen Substanz (0,5 Punkte) ergab sich ein absoluter Risikoanstieg von 26,1 % (NNH = 3,83). Delirante Patienten erhielten eine Arzneimittelkombination, deren Summe anticholinerg Punkte einen Median von 5 ergab, was beispielsweise durch die Kombination einer sehr stark anticholinerg wirksamen (3 Punkte) mit einer stark anticholinergen Substanz (2 Punkte) erreicht werden kann. Der Median bei nicht deliranten Patienten lag bei 3,5 Punkten (Abbildung 5).

### Ergebnisse der Untersuchung der QT-Zeit:

Durch die Korrelation der Gesamtsumme der QT-Punkte einer Medikation mit der gemessenen QT<sub>c</sub>-Zeit konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer QT<sub>c</sub>-Zeit von über 475 ms und einer erhöhten Belastung durch QT-Zeit verlängernde Arzneistoffe beobachtet werden. Während des Beobachtungszeitraums konnten durch die seltene EKG-Messung allerdings nur insgesamt 54 Datensätze generiert werden (Abbildung 4). Patienten mit einer längeren QT-Zeit als 475 ms erhielten eine Medikation, aus der als Median eine Summe von 9 Punkten resultierte, wohingegen bei Patienten mit einer normalen QT-Zeit ein Median von 4 Punkten ermittelt wurde (Abbildung 6).

## Schlussfolgerung und Ausblick:

Proportional zur anticholinergen medikamentösen Belastung stieg das Delir-Risiko, was auch schon bei der Kombination weniger anticholinerg wirksamer Substanzen beobachtet werden konnte. Dies lässt darauf schliessen, dass durch Vermeiden anticholinergischer Arzneimittel das Risiko für Delirien gesenkt, und so die Rekonvaleszenz der Patienten verbessert werden könnte. Bezüglich der QT-Zeitverlängerung sollten weitere Daten erhoben werden, da Torsades de pointes allgemein eine tiefe Inzidenz haben.

Vergleicht man die Häufigkeit der durch das Interaktionsprogramm gemeldeten Warnungen vor möglichen QT-Zeitverlängerungen und Delirien mit den beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, scheint die Problematik der QT-Zeitverlängerung in Interaktionsprogrammen ernst genommen, die der Delirien allerdings stark unterbewertet zu werden. In Zukunft sollte bei Arzneistoffwechselwirkungen, bei denen auch anticholinerg wirkende Substanzen beteiligt sind, auf Delirien hingewiesen werden.

## Referenzen:

- 1) www.mediq.ch
- 2) http://crediblemeds.org/
- 3) Durán CE et al. Eur J Clin Pharmacol 2013 Jul; 69(7):1485-96

## Korrespondenzadresse:

Katharina Endres  
Spitalapotheke  
Kantonsspital Baden AG  
5404 Baden

katharina.endres@ksb.ch  
www.kantonsspitalbaden.ch  
Tel. +41 (0)56 486 39 45  
Fax. +41 (0)56 486 39 49



## Häufigkeit problematischer Arzneimittelkombinationen

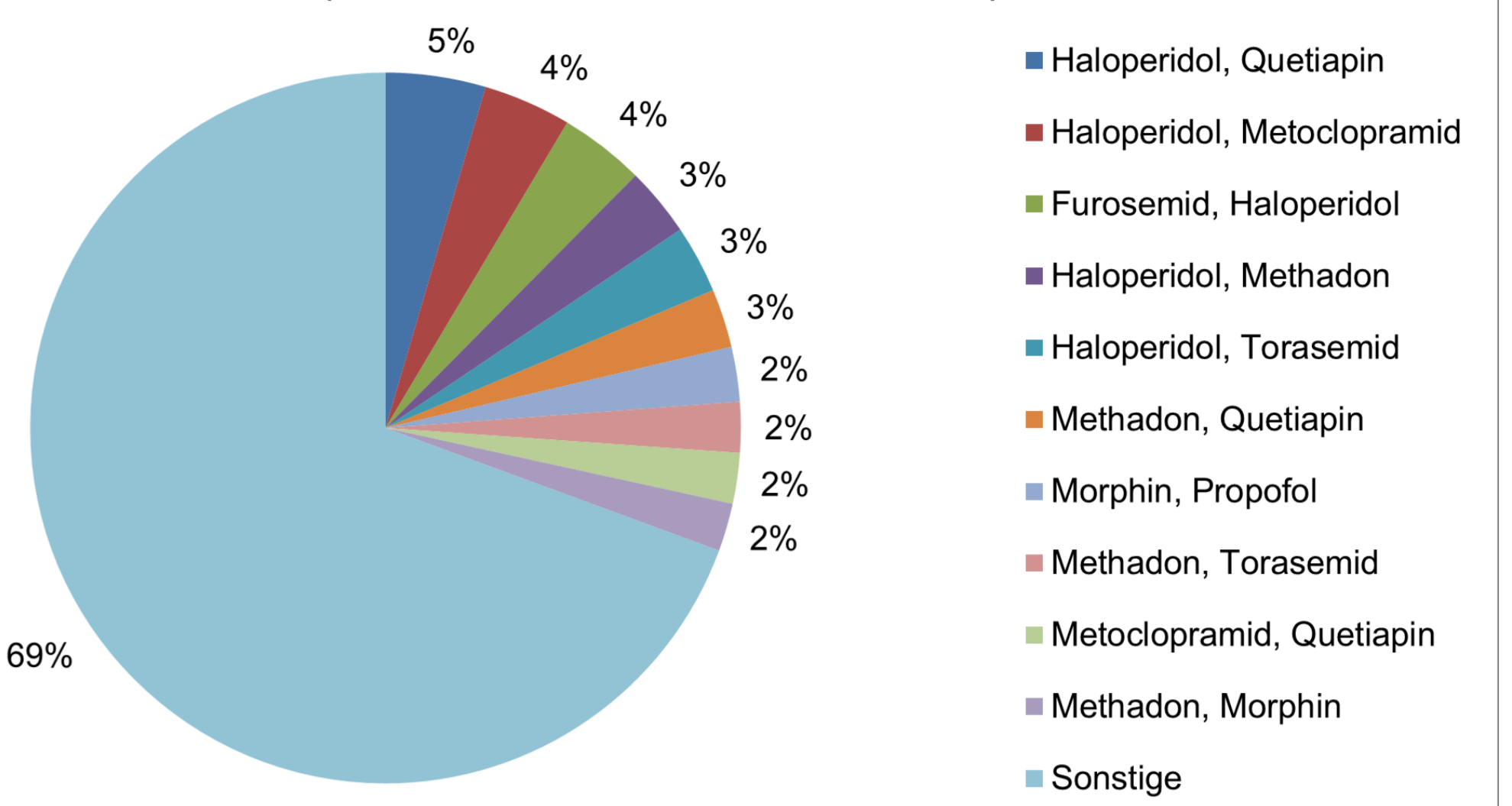


Abbildung 1: Häufige Arzneimittelkombinationen auf der Intensivstation

## Gruppierung aller erhobenen Interaktionen

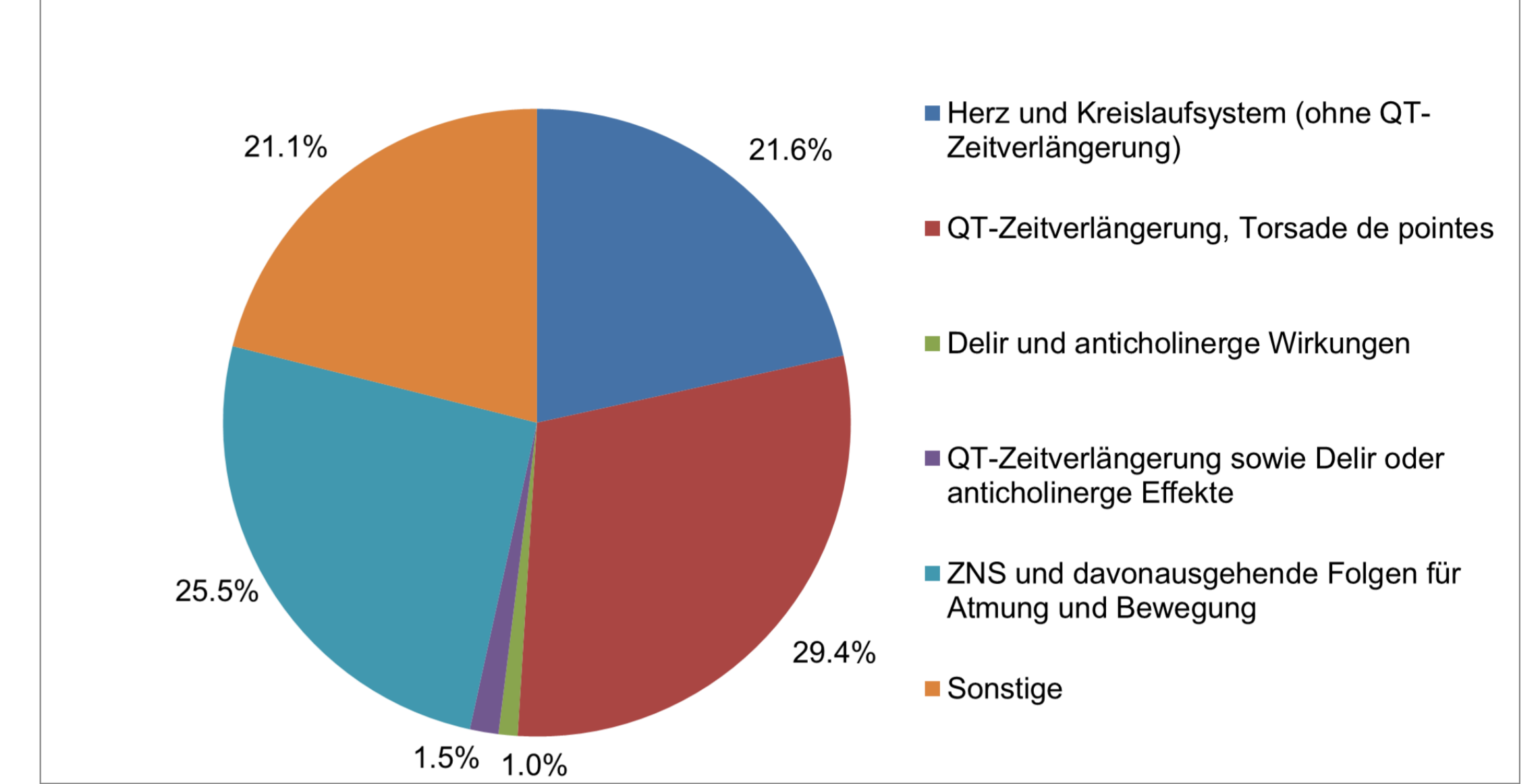


Abbildung 2: Gruppierung aller erhobenen Interaktionen

## Auftreten von Delirien

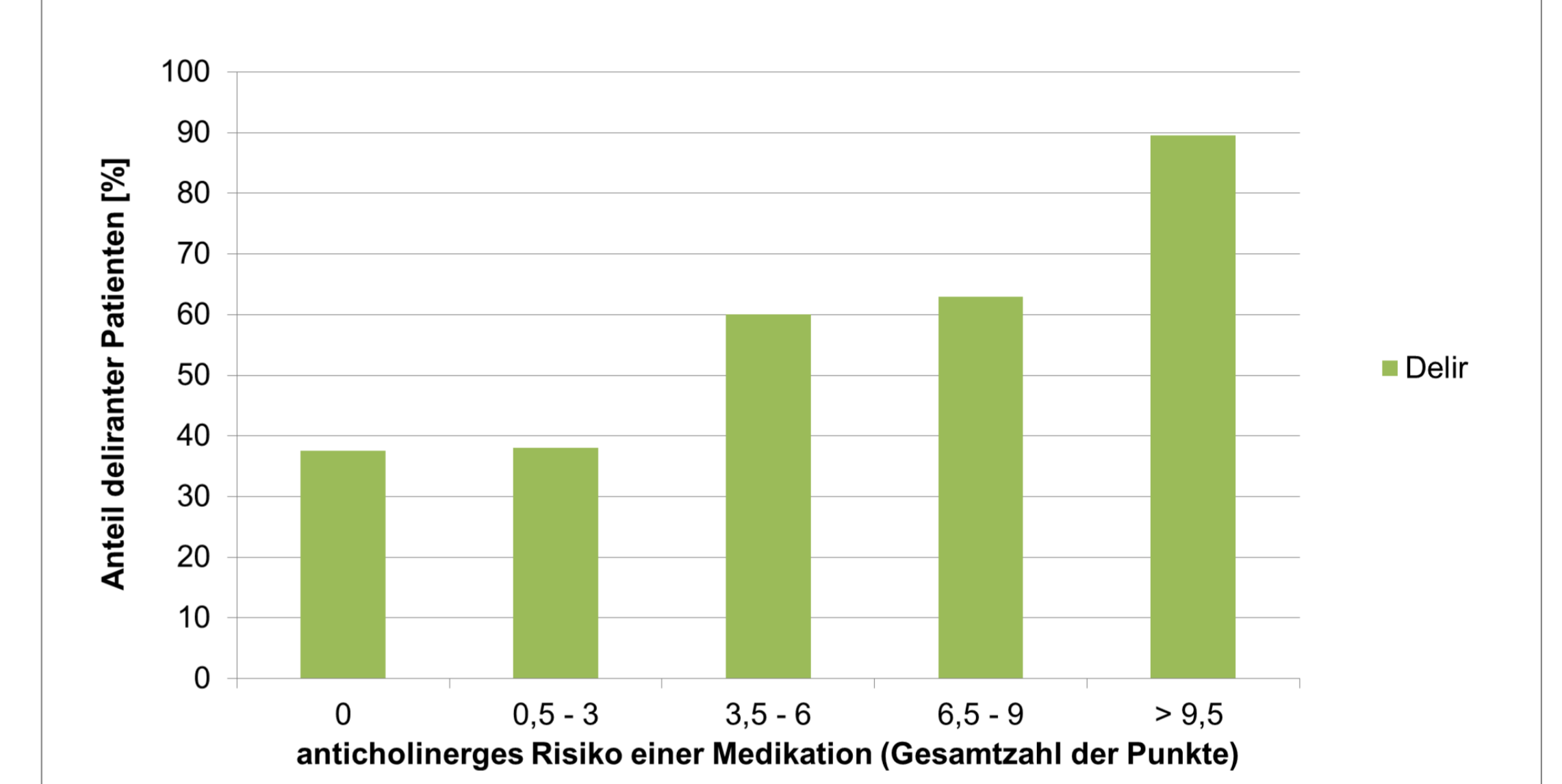


Abbildung 3: Auftreten von Delirien je nach Gesamtzahl der Punkte (anticholinerges Risiko einer Medikation)

## Auftreten von QT-Zeitverlängerungen

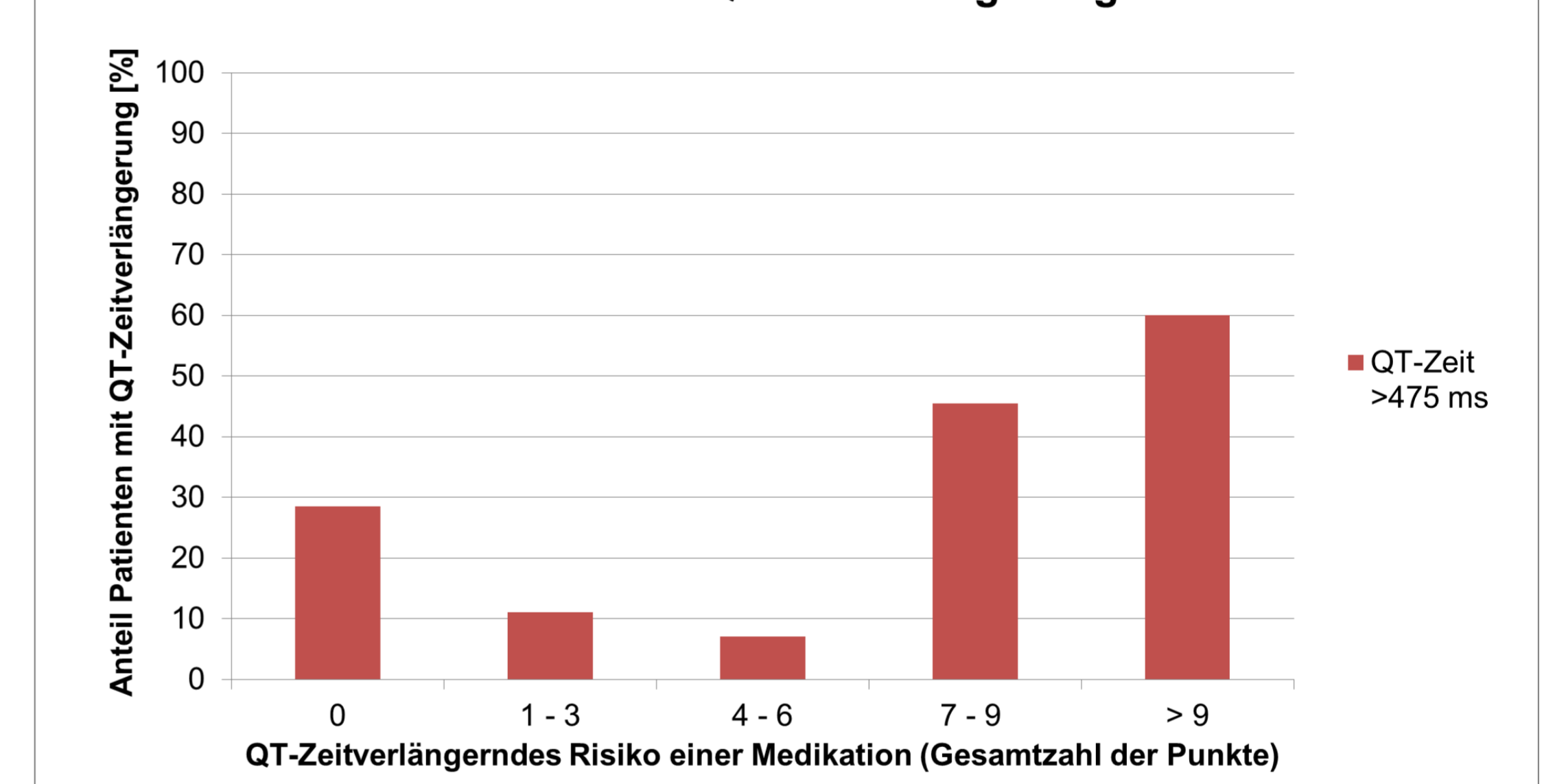


Abbildung 4: Auftreten von QT-Zeitverlängerungen je nach Gesamtzahl der Punkte (QT-Zeitverlängerndes Risiko einer Medikation)

## Auftreten von Delirien

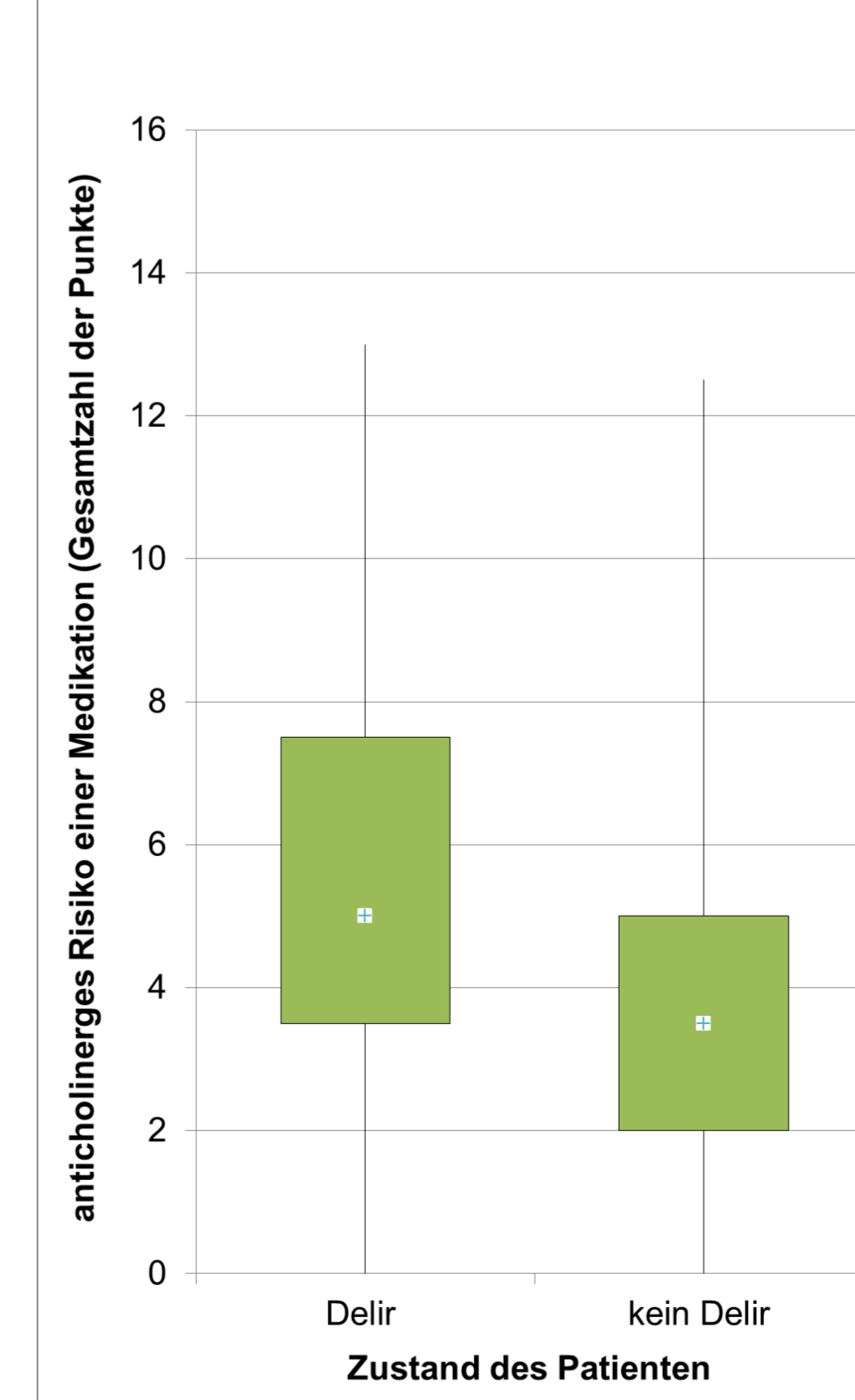


Abbildung 5: Verteilung des anticholinergen Potenzials bei deliranten und nicht deliranten Patienten ( $p < 0.01$ )

## Auftreten von QT-Zeitverlängerungen

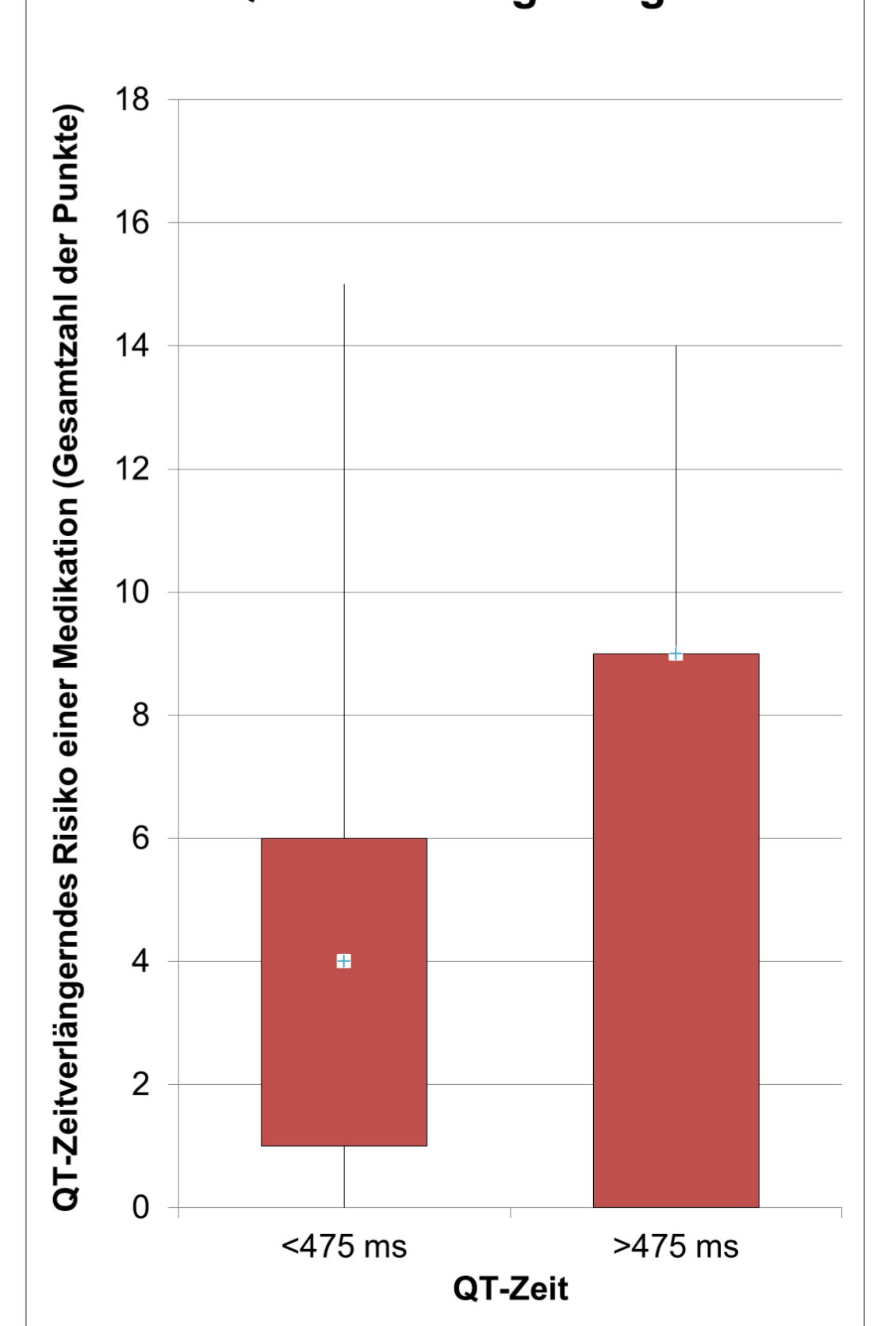


Abbildung 6: Verteilung des QT-Zeitverlängernden Potenzials bei Patienten mit QT-Zeit < 475 ms bzw. > 475 ms