

Diplomarbeit

**Interaktionstools in der Akutschmerztherapie
– eine Übersicht**

eingereicht von

Andreas Wimmer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Speziellen Anästhesiologie, Schmerz-
und Intensivmedizin**

unter der Anleitung von

**Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Andreas Sandner-Kiesling
Mag.rer.nat. Dr.scient.med. Istvan-Szilard Szilagyi**

Graz, 29.10.2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 29.10.2019

Andreas Wimmer eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich meinem Betreuer, Andreas Sandner-Kiesling, für die unermüdliche Unterstützung und Beratung im kompletten Verlauf der Publikation und Diplomarbeit herzlich danken. Nach der Auswahl des Themas in meiner Magisterarbeit wusste ich ja schließlich nicht genau worauf ich mich eingelassen habe. Ab dem ersten Moment des persönlichen Gesprächs jedoch, war mir klar, dass ich kein größeres Glück hätte haben können. Ich schätzte unsere telefonischen und persönlichen Kontakte sehr hoch. Stets wurde mir ein unerschöpfliches Maß an Vertrauen und Unterstützung zu Teil. Selbst meine zeitlichen Limitationen trafen stets auf Verständnis und Hilfsbereitschaft. Die zahlreichen Tipps und Tricks, sowie Ideen zu der Arbeit formten nicht nur diese, sondern auch mich. Ich weiß, dass diese Arbeit einen Grundstein legt, auf den ich noch viele Jahre bauen kann. Meine Herangehensweise, mein Schreibstil, und natürlich mein Hintergrund zu diesem Thema wurden damit so sehr geprägt.

Ich bin mir sicher, dass wir auch zukünftig den Kontakt halten werden und uns die nächsten Jahre freudig an diese Phase erinnern können.

Nicht minder wertvoll ist der Einfluss vom erhaltenen hochpositiven Feedback und gezeigten Interesse der Kolleginnen und Kollegen gegenüber den Präsentationen dieser Arbeit im Rahmen von Vorträgen. Insbesondere die anschließenden Diskussionen bestätigten uns in unserer Arbeit und verdeutlichten den Bedarf an dieser Vergleichsarbeit.

Selbstverständlich bedingt so eine Arbeit nicht nur Durchhaltevermögen, sondern auch zeitliche Ressourcen, deswegen möchte ich meiner Partnerin, Julia Ocenasek, für das mir entgegenete Verständnis der aufgebrauchten Zeit herzlich danken. Du warst mir stets eine Inspiration und Stütze in dieser Phase.

Abschließend ist an dieser Stelle natürlich meiner Familie zu danken, ohne die weder diese Arbeit noch das Studium selbst möglich gewesen wäre. Ich kann nicht genug betonen, wie dankbar ich dafür bin, dass ich die ersten Schritte dieses Weges mit euch gemeinsam gehen durfte.

Zusammenfassung

Hintergrund: Eine gute Akutschmerztherapie benötigt schnelle Entscheidungen, gutes Hintergrundwissen und viel Erfahrungen. Ein zentraler Bestandteil dieser stellt die Medikamentengabe dar. Oft müssen bei höheren Schmerzintensitäten mehrere Analgetika kombiniert werden.

Wechselwirkungen stellen dabei ein zu beachtendes Risiko dar. Derzeit wird davon ausgegangen, dass in Österreich 7% aller Krankenhauseinweisungen auf Grund von Nebenwirkungen erfolgen. Tools zur Abschätzung dieser Interaktionen helfen dieses Risiko zu minimieren. Sie sollten nicht nur im chronischen Schmerzsetting, sondern speziell auch im Akutbereich verwendbar sein.

Ziel dieser Diplomarbeit war es diese Tools zu suchen, zu vergleichen und auf ihre Verwendbarkeit zu validieren.

Methodik: Im Sinne eines systemischen Reviews baut diese Arbeit auf den Empfehlungen der PRISMA Guideline Version 2009 auf. Die Datensammlung erfolgte mit kommerziellen Suchmaschinen (Google, Google Scholar), PubMed und in kommerziellen App-Stores.

Inkludiert wurden alle gefundenen Tools im deutsch- und englischsprachigen Raum.

Exkludiert wurden veraltete Tools, Tools mit beendetem Support oder zu wenig relevanter Funktionalität. Die resultierenden Tools wurden auf 2 Gruppen aufgeteilt: Tools für chronische Schmerzmedizin, und Tools für den Akutschmerzbereich.

Anschließend wurden diese Ergebnisse auf Verwendbarkeit bzw. Gesamtfunktionalität getestet und bewertet.

Ergebnisse: Es wurden insgesamt 20 Tools gefunden, wobei 6 davon auf Grund von Ausschlusskriterien exkludiert wurden. Die restlichen 14 Tools zeigten sich auf unterschiedliche Art und Weise gut implementiert bzw. verwendbar. Zehn Tools wurden der Akutschmerztherapie, die restlichen 4 der chronischen Schmerztherapie zugeordnet. In beiden Subgruppen fanden sich teilweise sehr praktikable und weitentwickelte Tools. Die besten Ergebnisse erzielte in der Akutschmerzgruppe die mobile Applikation Diagnosia® mit 34 von 48 Punkten. In der Chronischen Schmerztherapiegruppe erreichte die Bestwertung die Webansicht von Drugs.com® mit 28 von 48 Punkten.

Conclusio: Etliche Tools eignen sich die Verwendung bei akuten und/oder chronischen Schmerzen. Auffallend ist, dass die Datentransparenz insgesamt sehr schwer zu garantieren ist. Viele Tools zeigen sich als benutzerfeindlich, andere wieder als noch entwicklungsbedürftig. Neben reinen Apps wurden einige wenige Programme gefunden, welche sich durch hohe Benutzerfreundlichkeit auszeichnen und viele Funktionalitäten in sich vereinen. Leider sind die Kosten dieser Enterprise-Lösungen sehr hoch, was deren praktische Verwendung und Verbreitung erschwert. Hier wird ein Überdenken der Hersteller-Policy sehr empfohlen. Im leicht zugänglichen App-Sektor zeigen sich jedoch sehr gute kostenlose oder kostengünstige Tools.

Abstract

Background: Pain therapy in acute situations is dependent on quick decisions, background knowledge and lots of experience. Hereby, Pharmacological therapy plays the most important role. Often, there is the need for combination of 2 or more analgesics, especially for higher pain intensities. Pharmacological interactions are a common problem. In Austria alone, an estimated 7% of all admissions to hospitals are due to them. Therefore, it can be very beneficial to use tools for evaluation of interactions. These tools should not only be usable in chronic pain therapy, but in the acute setting as well. The aim of this study was to search, compare and validate for usability.

Methods: In this systemic review, we took the PRISMA guideline version 2009 as a prime directive. Data collection consisted of queries in search machines as Google and Google Scholar, PubMed, as well as commercial app stores. We included all results from English and german sources. Excluded were old versions of apps, apps which reached end of support and apps without relevant functionality. We then split the results in 2 groups: Tools for the therapy of chronic pain patients and Tools for acute pain settings. Afterwards, both groups were screened for usability and overall functionality.

Results: 20 tools were to be found, 6 of which were excluded due to exclusion criteria. The remaining 14 tools showed different grades of usability and functionality. Ten tools were grouped for the use in the acute pain setting, the other 4 were sorted into the subset for the chronic pain setting.

In both of those subsets, some tools showed good usability and functionality. The top scores of the subgroups reached the mobile App Diagnosia® with 34 points (acute pain setting), and the web view Drugs.com® with 28 points (chronical pain setting) out of 48 maximum achievable points.

Conclusion: Many suitable tools for the acute and chronic pain setting were to be found. Clearly, the most common problem seems to be transparency. Furthermore, some of the tools showed a serious lack of usability or functionality. Nevertheless, some apps and other programs showed high grades of usability combined with a very big array of functions. Sadly, the prizes are much too high in most of the enterprise solutions, which majorly restricts their relevance in the market. The companies are advised to rethink their policy on

those prices. Apps for the acute pain setting, on the other hand, show high cost-effectiveness, some of them are even free of charge.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis.....	vii
Glossar und Abkürzungen.....	ix
Abbildungsverzeichnis.....	x
Tabellenverzeichnis.....	xi
EINLEITUNG.....	12
1 Hintergrund.....	12
1.1 Klinische Fallbeispiele.....	12
2 Hypothese.....	14
ALLGEMEINER TEIL.....	14
3 Grundlagen der Schmerztherapie.....	14
4 Medikamentöse Schmerztherapie - Wichtige Substanzgruppen.....	16
4.1 WHO Stufenschema.....	16
4.2 Pharmaka der Stufe 1 - Nichtopioide.....	18
4.3 Pharmaka der Stufe 2 – Mittelstarke Opioide.....	22
4.4 Pharmaka der Stufe 3 – Starke Opioide.....	22
4.5 Therapien der Stufe 4 – Invasive Therapie.....	23
4.6 Co-Analgetika.....	24
5 Interaktionen.....	25
6 Möglichkeiten zur Abschätzung der Interaktionen.....	28
SPEZIELLER TEIL.....	32
7 Material und Methoden.....	32
7.1 Studienprotokoll.....	32
7.2 Ein-, Ausschlusskriterien.....	32
7.3 Zielgrößen.....	32
7.4 Datensammlung.....	32
7.4.1 Suchkriterien.....	33
7.5 Auswertung.....	33
7.5.1 Usability Score.....	35

7.5.2	Overall Score.....	37
8	Resultate.....	38
8.1	Tools der Akutschmerztherapie.....	38
8.2	Tools der Chronischen Schmerztherapie.....	42
9	Diskussion.....	45
9.1	Diskussion der Ergebnisse.....	45
9.2	Stärken und Limitationen.....	50
9.3	Conclusio.....	50
	ANHANG.....	58

Glossar und Abkürzungen

PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
SEW	Sanitätseinsatzwagen (oder auch Rettungswagen)
Z.n.	Zustand nach
ABC	Problem in Atemweg, Atmung oder Kreislauf (aus dem englischen Airway, Breathing, Circulation)
AF	Atemfrequenz
LWS	Lendenwirbelsäule
KHK	Koronare Herzkrankheit
PTCA	Perkutane transluminale Corangioplastie
NYHA	New York Heart Association (hier: Herzinsuffizienzgraduierung)
PaVK	Peripher-arterielle Verschlusskrankheit
UE	Untere Extremität
NIDDM	nicht-Insulin abhängiger Diabetes Mellitus
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes (hier: Niereninsuffizienzgraduierung)
PAE	Pulmonal-arterielle Embolie
RR	Blutdruck nach Riva Rocchi
g	Gramm
mg	Milligramm
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
WHO	Weltgesundheitsorganisation
GI	Gastrointestinal
ED	Einzeldosis
THD	Tageshöchstosis
TTS	Transdermales Therapeutisches System
PCA	patient-controlled analgesia
v.a.	vor allem
evtl.	eventuell
ICP	intrakranieller Druck
TRPV1	Transmembranprotein Vanillin 1 (Capsaicin empfindlicher Rezeptor)
ACH	Acetylcholin

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: WHO Stufenschema (10).....	16
Abbildung 2: Erweitertes WHO Stufenschema nach Vargas-Schaffer et al. (11).....	18
Abbildung 3: Prostaglandin Pathway.....	19
Abbildung 4: Schritte der Datenselektion.....	34
Abbildung 5: Verteilung der Scores in den Subgruppen.....	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht gängiger Schmerzskalen.....	15
Tabelle 2: Saure antipyretisch-antiphlogistische Analgetika.....	20
Tabelle 3: Nichtsaure antipyretische Analgetika.....	21
Tabelle 4: Gängige Lokalanästhetika.....	24
Tabelle 5: Co-Analgetika modifiziert nach Likar et al. (36).....	25
Tabelle 6: Arzneimittelinteraktionen mit Analgetika.....	27
Tabelle 7: Risikoklassifizierungen.....	30
Tabelle 8: Verwendete Suchbegriffe.....	33
Tabelle 9: Kriterien des Usability Scores.....	36
Tabelle 10: Kriterien des Overall Scores.....	37
Tabelle 11: Tools der Akutschmerztherapie.....	39
Tabelle 12: Usability Score in der Akutschmerztherapiegruppe.....	40
Tabelle 13: Overall Score in der Akutschmerztherapiegruppe.....	41
Tabelle 14: Tools der Chronischen Schmerztherapie.....	42
Tabelle 15: Usability Score in der Chronischen Therapiegruppe.....	42
Tabelle 16: Overall Score in der Chronischen Therapiegruppe.....	43

EINLEITUNG

1 Hintergrund

Schmerztherapie stellt eine wichtige Grundtätigkeit der ärztlichen Tätigkeit dar. In vielen diversen Settings ist die Durchführung einer ausgewogenen Schmerztherapie von Bedeutung. So leiden über 80% der hospitalisierten Patientinnen und Patienten Schmerzen, 56% sogar in inakzeptablem Ausmaß (1). Da im Zuge einer ausgewogenen Schmerztherapie oftmals mehrere Wirkstoffgruppen kombiniert werden, liegen Bedenken bezüglich etwaiger Interaktionen nahe.

Bei Patienten, welche chronische Schmerzzustände aufweisen, und bei denen daher eine chronische Schmerztherapie indiziert ist, werden Interaktionen bereits oftmals überwacht bzw. abgeschätzt. Dazu wird sich auf langjährige Expertise (wenn vorhanden) verlassen oder es werden Expertinnen und Experten wie klinische Pharmakologinnen und Pharmakologen herangezogen. EDV-gestützte Systeme sind derzeit oftmals noch nicht im klinischen Alltag in Verwendung. Im Falle eines akuten Bedarfs einer Schmerztherapie ist das Potential zur Interaktion ebenfalls nicht von der Hand zu weisen. Hierbei ist es jedoch fraglich, welche Möglichkeiten zur Abschätzung von Interaktionen zur Verfügung stehen.

1.1 *Klinische Fallbeispiele*

Fall 1: präklinisches Setting

Sie versehen Dienst in einem strukturiertem Notarztsystem in einem ländlichen Bereich Österreichs. Der aktuelle Dienst verläuft bisher ruhig, als es um 09:47 zur Alarmierung kommt. Sie lesen am Datenterminal: „Patient männlich, 53, starke Rückenschmerzen, Alarmierung durch SEW vor Ort“. Gemeinsam mit ihrer langjährigen Kollegin steigen Sie in das NEF und beginnen die Anfahrt zum Patienten. Am Einsatzort zeigt sich eine SEW-Mannschaft, die sich derzeit um den Patienten kümmert. Es wird ihnen übergeben: „Patient 53 Jahre, Bei Heben schwerer Lasten plötzliches Einsetzen von starker Lumbalgie, seither kaum und nur sehr schmerzhaft passiv beweglich. Kein ABC-Problem, normofrequent, rhythmischer Puls, normoton, AF 14, Rekapillarierungszeit < 2 Sekunden. Zur Krankheitsgeschichte: Z.n. thromboembolischem Insult 2017, Z.n. multiplen Prolapsen der LWS, KHK mit Z.n. 2 maliger PTCA 2011 und 2015, chronische Herzinsuffizienz NYHA III, PaVK II° linke UE, sowie III° rechte UE, NIDDM II, paroxysmales Vorhofflimmern,

Niereninsuffizienz KDIGO II°, arterielle Hypertonie.“ Die beiden Sanitäter haben Sie alarmiert, da eine Umlagerung auf den Tragesessel bzw. auf das Rettungstuch mit dieser Schmerzsymptomatik als nicht möglich erschien. Andere Tragesysteme kommen auf Grund der Wohnsituation (Altbauwohnung, 3. Stock, enges Stiegenhaus ohne Aufzug) nicht in Betracht. Die Transportzeit ins nächstgelegene Krankenhaus wird auf ca. 25 Minuten geschätzt. Nach Ersteinschätzung des Patienten – kein ABC-Problem – erheben sie die exakte Schmerzanamnese: Ziehender Schmerz ab LWS bis in die linke untere Extremität ausstrahlend, NRS 5/10, Kribbelparästhesien im entsprechenden Bein, plötzlicher Beginn bei Lastenheben, seither keinerlei Besserung.

Im Kurzstatus stellen Sie fest: Schonhaltung der Extremität, Kraftgrad 4/5, Sensibilität reduziert, Durchblutung vorhanden (Pulse Arteria tibialis posterior und Arteria dorsalis pedis Gut tastbar), Rekapillarierungszeit < 2 Sekunden, keine Reithosensymptomatik.

Zur weiteren Anamnese: Allergien/Unverträglichkeiten: Paracetamol (generalisierter Ausschlag), Ibuprofen (Übelkeit)

Chronische Medikamente: Metformin 500mg 0-0-1, Bisoprolol 5mg 1-0-0, Lisinopril 10 mg 1-0-0, Acetylsalicylsäure 100 mg 0-1-0, Phenprocoumon je INR (dzt. ½ ½ ½)

Sie entscheiden sich zur Initiierung einer Analgesie. Doch welches Medikament wäre auf Grund der Patientenhistorie am sinnvollsten? Oder überhaupt verwendbar?

Fall 2: Notaufnahme eines großen zentral-gelegenen Krankenhauses

Wie so oft, ist die Notaufnahme ihres Krankenhauses wieder einmal gut besucht.

Patientinnen und Patienten warten in Schlangen vor der Anmeldung und der zentralen Triagestelle auf die Begutachtung und Behandlung durch das hiesige Team. Gerade haben Sie den 5. Patienten abgeschlossen, da wird Ihnen die nächste Patientin in die Koje geschoben. Die Rettungsmannschaft lagert mit Ihnen die Patientin auf das bereitstehende Bett. Es wird folgendes übergeben: Die Patientin wurde nur wenige Meter vom Krankenhaus entfernt in hockender Haltung schreiend aufgefunden, eine Anamnese war auf Grund einer Sprachbarriere nicht möglich. Es wurde ein sofortiger Transport in die Notaufnahme durchgeführt. Nun zeigt sich die ca. 24-jährige Patientin wach, schreiend, mit Facies dolores, mit angezogenen Beinen zusammengekauert. Bei der körperlichen Untersuchung fällt Ihnen eine abdominelle Abwehrspannung auf. Kein A-Problem, Tachypnoe mit AF von 24, Tachykardie mit 120 bpm rhythmisch, RR 150/80. Es gibt keinen Patientenakt, da die Patientin zum ersten Mal Ihr Krankenhaus aufsucht. Auf Nachfrage zeigt die Patientin jedoch einen handgeschriebenen Zettel vor. Darauf finden

Sie die Vorerkrankungen und Medikamente: Z.n. PAE bei 3 Etagen-Venenthrombose 2018, asymptomatische Zystenovarien, schizoaffektive Störung, Faktor V – Leiden Mutation. Laufende Medikation: Rivaroxaban 20mg 1-0-0, Aripiprazol 15mg 1-0-0, Citalopram 40mg 1-0-0, Desogestrel 75mg 1-0-0. Zeitgleich zur Durchsicht der Vorgeschichte wurde bereits ein peripher venöser Zugang angelegt. Sie befinden die Therapienotwendigkeit der Patientin als akut und leiten weitere diagnostische Maßnahmen ein. Vor einer Abdomensonografie muss jedoch noch eine Analgesie begonnen werden, jedoch welche?

2 Hypothese

Es wird davon ausgegangen, dass derzeit keine befriedigenden Tools zur Abschätzung von Interaktionen im Akutschmerzsetting zur Verfügung stehen. Fraglich ist, ob Tools, welche bereits im Setting der chronischen Schmerztherapie verwendet werden, auch im Akutfall einsetzbar sind, bzw. inwiefern diese adaptiert werden müssen.

ALLGEMEINER TEIL

3 Grundlagen der Schmerztherapie

Eine adäquate Schmerztherapie sollte auf die aktuelle Patientinnen- und Patientensituation angepasst sein. Dabei ist es wichtig zu unterscheiden, ob somatische, viszerale, neuropathische Schmerzen vorliegen. Ebenfalls von entscheidender Bedeutung ist die Unterteilung in akut aufgetretene oder chronische Schmerzsymptomatik. Die Behandlung chronischer Schmerzen stellt oftmals ein komplexes und langwieriges Unterfangen dar. Je stärker und länger Schmerzen bestehen, desto wichtiger ist es ein multimodales Therapiekonzept zu entwickeln. Die Relevanz solcher Therapiepläne sollte nicht unterschätzt werden, so klagten doch 30.7 – 43% (2-4) aller Erwachsenen Personen über chronische Schmerzen. Nicht zu Letzt wegen der Komplexität und Zeitspanne dieser Therapien rückt die Vertrauensbeziehung mit den Patientinnen und Patienten in den Vordergrund. (5)

Dennoch steht im Zentrum der Behandlung die pharmakologischen Interventionen. Die Dosis der verabreichten Medikation sollte möglichst der subjektiven Schmerzintensitäten angemessen sein. Dabei ist es notwendig, den Versuch zu unternehmen, Schmerz zu quantifizieren. Dieses Unterfangen wird durch die interpersonellen Schwankungen im subjektiven Erfahren der Patienten erschwert.

Gängige Hilfsmittel zur Abschätzung der subjektiven Schmerzempfindung stellen diverse Skalen dar. Die gängigsten Skalen werden in der folgenden Tabelle angeführt.

Skala	Patientengruppe
VAS	Erwachsen
NRS	Erwachsen
VRS	Erwachsen
FPS/FPS-R	Juvenil (4-10 Jahre)
KUSS	Juvenil (bis 4 Jahre)
BSN	Neonatologie
BPS	ICU
BPS-NI	ICU
CPOT	ICU
DOLOPLUS 2	Geriatric
BESD	Geriatric

Tabelle 1: Übersicht gängiger Schmerzskalen

LIMITATIONEN:

Der aktuelle Stand der Wissenschaft erlaubt es nicht, Schmerz objektiv zu messen.

Lediglich wurde in Mausmodellen ein Molekül identifiziert, welches mit Schmerzwahrnehmung korreliert. (6). Dies findet jedoch noch keinen klinischen Einzug, weshalb es notwendig ist Verhaltensweisen, Symbole oder Sprache als Bewertungsgrundlage heranzuziehen. Diese Herangehensweise weist interpersonelle, sowie intrapersonelle Bias auf. Die genaue Benennung der Schmerzstärke fällt Patienten oftmals schwer. Falls Sprache nicht möglich ist, werden Surrogatparameter verwendet. Schwierig einzuordnen sind auch Patienten, die ohne sichtliche *facies dolores*, Bewegungseinschränkung oder sonstige extern-sichtbare Zeichen eine maximale Schmerzstärke angeben.

4 Medikamentöse Schmerztherapie - Wichtige Substanzgruppen

4.1 WHO Stufenschema

Das von der WHO 1986 publizierte Stufenschema (7) zur Therapie von malignen Schmerzen stellt seit Jahren eine Grundlage von Handlungsempfehlungen diverser Schmerzgesellschaften dar (8), (9).

Ziel des Stufenschemas war es eine abgestufte und damit dem entsprechenden Schmerzgrad adäquate Analgesie anbieten zu können. Die anfänglich definierte Zielgruppe der malignen Erkrankungen wurde schließlich auf Grund des Erfolges des Stufenschemas erweitert. Mittlerweile stellt das WHO Stufenschema die Basis für Schmerzen diverser Genesen dar.

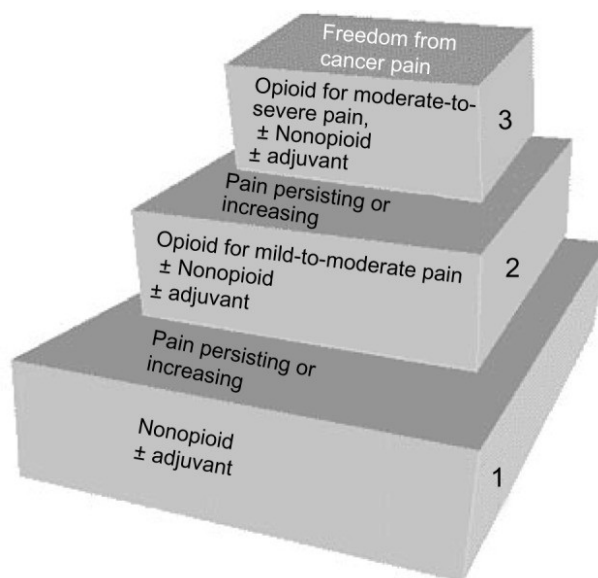


Abbildung 1: WHO Stufenschema (10)

Grundkonzepte des Stufenschemas in der Originalfassung:

- Die individuelle Dosis soll bei jeder Patientin und jedem Patienten eruiert werden
- Orale Medikation schränkt die Patientinnen und Patienten am Wenigsten ein und soll daher bevorzugt werden
- Schlafstörungen müssen konsequent behandelt werden, da diese den Therapieerfolg bremsen

- Nebenwirkungen müssen konsequent behandelt werden, insbesondere soll auf Übelkeit, Erbrechen und Obstipation eingegangen werden
- Adjuvantien wie Antidepressiva, Antikonvulsiva oder Glucocorticoide können von Vorteil sein
- Der Patientenverlauf muss observiert und auf Änderung der Schmerzsituation eingegangen werden

1997 wurde ein Grundkonzept hinzugefügt:

- Die Regelmäßigkeit der Analgetikadosen ist entscheidend

Die praktische Anwendung des Stufenschemas bedeutet eine analgetische Therapie mit Wirkstoffen der Stufe 1 (Nichtopioide) einzuleiten. Bei nicht ausreichender Effektivität kann die Stufe 2 (mittelstarke Opioide) dazu kombiniert werden. Falls dies ebenfalls nicht ausreichen sollte werden Wirkstoffe von Stufe 1 und 3 (starke Opioide) kombiniert. Jede therapeutische Stufe kann und sollte mit Co-Analgetika kombiniert werden.

Problematisch am WHO Stufenschema anzumerken ist das Fehlen der Rücksichtnahme auf die Schmerzursache bzw. Art des Schmerzes. So würden neuropathische Schmerzen gleichartig wie Tumordurchbruchschmerzen behandelt. Die individuelle Anpassung an die aktuelle Schmerzsituation und interindividuelle Faktoren ist daher notwendig.

In der jahrelangen Verwendung des Stufenschemas wurde dieses von vielen Studien auf Validität überprüft. Carlson et al. (10) haben die Erkenntnisse dieser Arbeiten im Jahre 2016 in ihrer Metastudie zusammengefasst. Bei palliativen Situationen konnten daher 20-100% der Patientinnen und Patienten mit Hilfe des WHO Stufenschemas adäquat analgetisch behandelt werden. Eine Aktualisierung des Schemas an die veränderten pharmakologischen Möglichkeiten wurde von den Autoren angedacht.

Bereits 2010 sprechen sich Vargas-Schaffer et al. (11) dafür aus das Stufenschema zu überarbeiten. Die Idee ist es eine 4. Stufe hinzuzufügen, welche moderne invasive Techniken inkludiert. Diese neue Stufe soll insbesondere Schmerzexazerbationen abfangen.

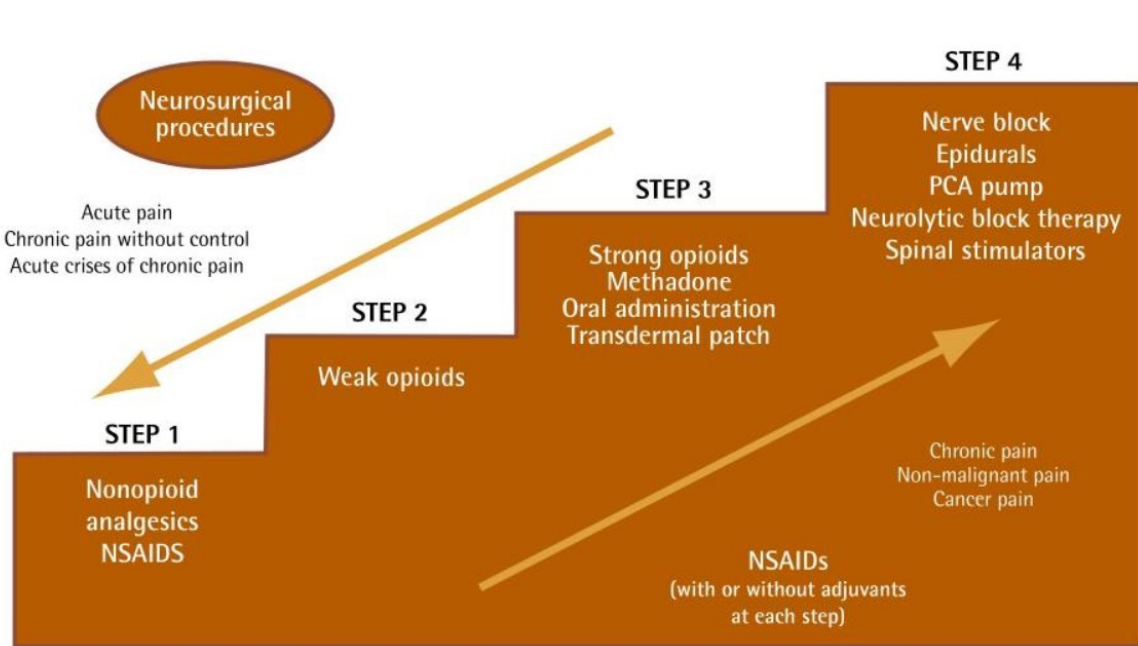


Abbildung 2: Erweitertes WHO Stufenschema nach Vargas-Schaffer et al. (11)

Zusätzlich soll das Stufenschema auf Akutschmerz, sowie chronischen Schmerz genauer eingehen können.

4.2 Pharmaka der Stufe 1 - Nichtopioide

Die Stufe 1 stellt die Basis der analgetischen Therapie dar. Diese Stufe enthält Nicht-Opioide und kann auf Grund der chemischen Eigenschaften in saure, nicht-saure Analgetika, sowie Analgetika ohne antipyretisch-antiphlogistisches Wirkspektrum eingeteilt werden unterteilt werden (12).

Wirkstoffe dieser Gruppe wirken nicht an Opioidrezeptoren und verfügen im Vergleich zu höheren Stufen über den geringsten analgetischen Effekt. Neben der analgetischen Komponente weisen Wirkstoffe der Stufe 1 aber auch antipyretische, sowie antiphlogistische Wirkungen auf. Dieses Wirkspektrum stellt oftmals eine Indikation zur Verwendung von Wirkstoffen dieser Stufe dar.

Eine bereits sehr alte, aber gängige Einteilung von Wirkstoffen dieser Stufe findet man auch mit der Gruppe der **NSAR** (nichtsteroidale Antirheumatika) bzw. im englischen Sprachgebrauch **NSAIDs** (non-steroidal anti-inflammatory drugs).

NSAR wirken über die Hemmung der Cyclooxygenase-1 (COX-1) und Cyclooxygenase-2 (COX-2) im Prostaglandin Pathway. Dadurch kann eine Synthese von Prostaglandin E₂, I₂, sowie Thromboxan A₂ verhindert werden. Die folgende Abbildung zeigt diese Wirkung.

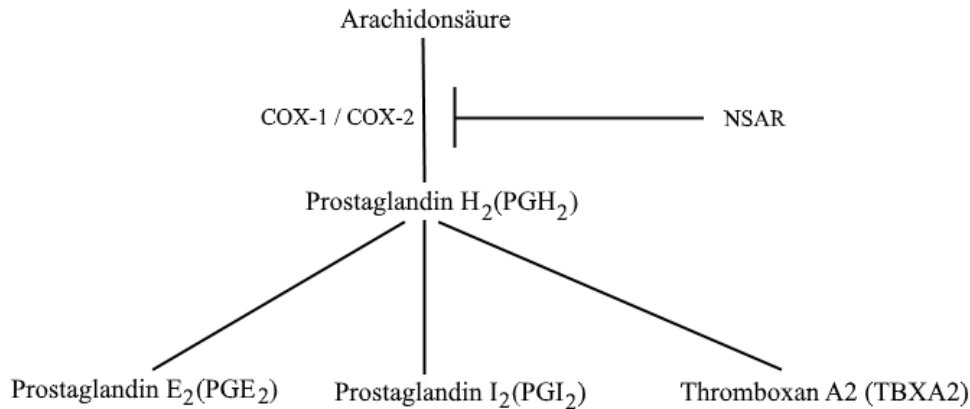


Abbildung 3: Prostaglandin Pathway

Die Hemmung des Prostaglandin E₂ erklärt eine analgetische Wirkung, insbesondere (aber nicht nur) gegenüber Entzündungsschmerz (13). Weiters führt dies zu anti-inflammatorischen Effekten, jedoch auch zu prothrombotischen Events, und Blutungen im Gastrointestinaltrakt (14). Durch eine Hemmung des Prostaglandin I₂ (Prostazyklin) sind prothrombotische Events, sowie eine gewisse Vasokonstriktion gegeben (15). Die Reduktion von Thromboxan A₂ führt zu verringerter Vasokonstriktion im Zuge von Thrombosen (16). Zur Verhinderung von ungewollten thrombotischen Ereignissen ist es von großer Bedeutung ein stabiles Prostazyklin:Thromboxan A₂ Verhältnis beizubehalten (17).

COX-1 ist in den meisten Zellen exprimiert konstitutiv exprimiert und sorgt für einen gleichbleibenden Prostaglandinspiegel. Sie wird als „Housekeeping“ gene kategorisiert. (18) Zu den Wirkungen zählen:

- Verstärkung der gastralen Schleimproduktion, sowie Magenschleimhautperfusion
- Hemmung von Thrombozytenaggregation, Vasokonstriktion
- Regulation der renalen Perfusion

Bei Hemmung von COX-1 kommt es zu erhöhten Raten von folgenden Nebenwirkungen:

- Magenulcera, und Gastrointestinale Blutungen

COX-2 wird in bestimmten Zellen durch Stimulation induktiv exprimiert. Diese Induktion ist streng reguliert und findet insbesondere im Rahmen von Entzündungen statt (18).

Zu den Wirkungen zählen:

- Vasodilatation
- Inhibition von Thrombozytenaggregation

Bei Hemmung der COX-2 kann es zu folgenden thromboembolischen Nebenwirkungen kommen:

- Insult
- Myocardinfarkt

Selektive COX-2-Inhibitoren zeigen sich mit einer höheren Selektivität für Cyclooxygenase-2 im Vergleich zu COX-1, wobei dadurch eine gleichbleibende antiphlogistische Wirkung bei reduzierten Nebenwirkungen erwartet worden ist. Tatsächlich zeigt sich eine Schonung der Magenmucosa, sowie keine Beeinflussung der Thrombozytenaggregation. Im Zuge von klinischen Studien zeigte sich jedoch eine signifikante Risikosteigerung von arteriellen Thrombosen. Daher wurden Produkte vom Markt genommen. Beispiele der noch zugelassenen COX-2- Inhibitoren stellen **Celecoxib** und **Etoricoxib** und **Parecoxib** dar.

Tabelle 2 und Tabelle 3 zeigen eine Übersicht der gängigsten Wirkstoffe zu den Pharmakagruppen nach chemischer Einteilung (nach Aktories et al. (12)).

	ED / THD	Wirkung	Unerwünschte Wirkungen
Acetylsalicylsäure	0,5 – 1 / 3 g	Analgetisch Antipyretisch	Thrombozytenaggregationshemmung GI – Beschwerden (Übelkeit,
Ibuprofen	0,2 – 0,4 / 1,2 g	Stärker analgetisch Antipyretisch Antiphlogistisch	Sodbrennen, Blutungen), Herzinsuffizienz, arterielle Verschlusskrankheit, Insult,
Diclofenac	0,05 / 0,15 g	Stark analgetisch	Myokardinfarkt, Nierenversagen

Tabelle 2: Saure antipyretisch-antiphlogistische Analgetika

Die angeführten Wirkstoffe der Tabelle 2 werden auch zu den NSAR dazugezählt. Ebenso fallen darunter Pharmaka wie zum Beispiel: **Mefenaminsäure**, **Naproxen**, **Piroxicam** und

Indomethacin. Letzterer Wirkstoff weist in dieser Gruppe die höchste Inzidenz an ZNS-Nebenwirkungen auf (z.B. Delirante Zustände, Vertigo, Cephalaea) (19).

Alternativen zu den NSAR stellen folgende Wirkstoffe dar:

	ED / THD	Wirkung	Unerwünschte Wirkungen
Paracetamol	0,5 – 1 / 4 g	Analgetisch Antipyretisch	Lebertoxizität (Letalität bereits ab 6g möglich)
Metamizol	0,5 – 1 / 4 g	Stark Analgetisch Stark Antipyretisch Spasmolytisch	Agranulozytose, Anaphylaxie (v.a. bei parenteraler Applikation), Myelotoxizität

Tabelle 3: Nichtsaure antipyretische Analgetika

Der Wirkmechanismus von **Paracetamol** ist sehr komplex und wird über COX-Inhibition, aber auch mittels L-arginine/NO pathways und Redox-Reaktionen erklärt (20). Die wichtigste Nebenwirkung stellt die Lebertoxizität dar. Zusätzlich werden erhöhte Gastrointestinale Risiken durch die COX-Hemmung in den Raum gestellt. (21)

Metamizol besitzt einen noch nicht völlig geklärten Wirkmechanismus. Vermutlich sind eine zentrale COX-3 Inhibition und eine Verstärkung von Endocannabinoiden beteiligt. Die antipyretische Wirkung erzielt Metamizol über völlig andere Mechanismen, als es bei den NSAR der Fall ist. Spasmolytische Effekte werden über Inhibition intrazellulären Kalziums erreicht. (22). Das Nebenwirkungsprofil ist gering, auch wenn sich die Literatur zu den genauen Zahlen heterogen zeigt. (23) Die Wahrscheinlichkeit der gefürchteten Agranulozytose geben Kötter et al. (24) als geringer als allgemein erwartet an.

Letztlich sind auch transdermale Systeme (TTS) mit Lokalanästhetika in dieser Gruppe zu finden. TTS weisen eine lange Wirksamkeit auf und sind daher zur Behandlung chronischer Schmerzzustände geeignet. Insbesondere bei räumlicher Begrenzung der Symptome bietet sich diese Darreichungsform an, da es zu einer rein topischen Wirkung kommt. In gängiger Verwendung sind derzeit folgende Systeme:

Capsaicin Pflaster wirken über TRPV1-Rezeptoren auf der Haut. Sie werden direkt auf die schmerzende Stelle aufgebracht und nach 30 Minuten wieder entfernt. Die Applikation sollte unter laufendem Monitoring erfolgen, da es zu Hypertonie und Tachykardie kommen kann. Ebenfalls sind kutane Reaktionen wie Rötung und Brennen häufig zu beobachten –

eine zeitgleiche lokale Kühlung ist empfehlenswert. Alle 90 Tage kann die Applikation wiederholt werden.

Neben der Anwendung von Capsaicin-hältigen Systemen stellen **Lidocain** Pflaster eine gute Alternative dar. Auch hier erfolgt die topische Wirkung direkt am Applikationsort durch die Blockade von Natrium-Kanälen. Therapieschemata sehen eine tägliche Anwendung für 12 Stunden (bestenfalls nachts) über eine Dauer von 2-4 Wochen vor. Das Nebenwirkungsprofil zeigt primär geringe kutane Reaktionen.

4.3 Pharmaka der Stufe 2 – Mittelstarke Opioide

Die einzige derzeit gängige Substanz dieser Gruppe stellt **Tramadol** dar. Es ist ein schwaches Opioid mit einer therapeutischen Potenz (im Vergleich zu Morphin) von 0,1. Das Wirkmaximum wird nach ca. 10 – 15 Minuten erreicht. Die Wirkweise unterscheidet sich von starken Opioiden durch Inhibition des Noradrenalin- und Serotoninreuptakes zusätzlich zum agonistischen Effekt am μ -Opioidrezeptor (25).

Klassische Nebenwirkungen von Opiaten zeigen sich bei Tramadol in geringerem Ausmaß durch die schwächere Wirkung am Opioidrezeptor. So sind Atemdepression, Obstipation und Toleranzentwicklung geringer ausgeprägt.

Vordergründig zeigt sich bei Tramadol jedoch das emetische Potential, bedingt durch seinen dualen Wirkmechanismus (μ -Rezeptor-Agonismus und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung). Mit steigender Beliebtheit von Tramadol zeigt sich auch eine Erhöhung der Inzidenz des Serotonin Syndroms (26). Insbesondere bei schnellem Absetzen der Therapie kann es durch seine einzigartige Wirkweise zu Serotonin-Noradrenalin Reuptake Inhibitor (SNRI) Entzugssymptomatik kommen (27).

4.4 Pharmaka der Stufe 3 – Starke Opioide

In der 3. Stufe sind starke Opioide zu finden. Darunter fallen unter anderem **Morphin, Oxycodon, Levomethadon, Hydromophon, Buprenorphin, Fentanyl** und **Sufentanil**. Die therapeutischen Potenzen sind in dieser Gruppe sehr heterogen und belaufen sich bei den genannten Substanzen im Vergleich zu Morphin bei 1, 2, 3-4, 7.5, 30, 100, 700-1000. Im Nebenwirkungsprofil zeigen sich Obstipationen, Harnverhalt, sowie bei hohen Dosen Bradykardie, Hypotonie und Atemdepression. Nicht zu vernachlässigen ist die Toleranzentwicklung bei chronischer Einnahme.

Eine spezifische Nebenwirkung bei höheren Dosen von Levomethadon stellt die Kammer-tachykardie „torsade de pointes“ dar.

Durch den euphorisierenden Effekt zeigt sich auch eine Abhängigkeitstendenz dieser Gruppe. Diese Eigenschaft weist ein großes Potential für gesellschaftliche Probleme auf. Obwohl die Prävalenz des Menschen mit laufendem Opioidabusus überwacht werden, steigen diese Zahlen weiterhin an (28).

Cicero et al. (29) haben in einer großen Metastudie Gründe für diesen Anstieg angeführt:

- Eigenbehandlung von Schmerzen
- Opioide stellen eine legale und „sichere“ Alternative zu illegalen Drogen dar
- Bearbeitung von stresserfüllten Lebenssituationen oder psychologischen Traumata

Sie empfehlen stärkere Anstrengungen bei Aufklärungskampagnen gegen Opioidabusus.

Insbesondere orale Opioide mit langsamer Wirkung (SROM slow-release oral morphine) werde hierorts oftmals bewusst missbraucht. Werden sie intravenös verabreicht kommt es nicht selten zu Mikroembolien und zu Organschäden (30).

Transdermale Pflastersysteme (TTS) mit **Buprenorphin** oder **Fentanyl** finden insbesondere bei chronischen Schmerzen und in der Geriatrie frequente Verwendung. Vorteilhaft zeigt sich hierbei die einfache Applikation und Verweildauer von mehreren Tagen. Ebenfalls sind signifikant reduzierte Fälle von Missbrauch oder Intoxikation zu verzeichnen (31). Ein Problem stellt bei den TTS jedoch die schlechte Steuerbarkeit dar.

4.5 Therapien der Stufe 4 – Invasive Therapie

In der 4. Stufe finden sich Methoden der interventionellen Schmerztherapie. Dazu gehören Infiltrationen von Gelenken, Nervenblöcke, Verödungen von Nervenenden, rückenmarksnahen Verfahren wie Epiduralkatheter, sowie Patientenkontrollierte Analgesie (PCA).

Aber auch Methoden der Neuromodulation wie die epidurale Rückenmarksstimulation (SCS), die Dorsal Root Ganglion Stimulation (DRS), die subkutane Nervenstimulation (SNS), die periphere Nervenstimulation (PNS), sowie die Stimulation des Motorkortex und des Ganglion-Gasseri gehören in diese Gruppe.

In vielen Infiltrationen und Blöcken finden Lokalanästhetika neben Glukokortikoiden frequente Verwendung. Gängige Wirkstoffe sind in der Tabelle 4 angeführt (nach Aktories et al. (12) und Büttner et al. (32)).

	Max. Dosis	Wirkeintritt	Wirkdauer	Anästhesien
Lidocain	300 – 500 mg	< 2 min	60-90 min	Infiltration, Leitung, Spinal, Epidural, PCIA
Prilocain	600 mg	10-20 min	180-240 min	Epidural, PCIA
Bupivacain	150 mg	10-20 min	180-240 min	Infiltration, Leitung, Spinal, Epidural
Ropivacain	300 mg	15-30 min	300-480 min	Epidural

Tabelle 4: Gängige Lokalanästhetika

Sichtliche Unterschiede zeigen sich im Wirkeintritt und der Wirkdauer nach Injektion. Oftmals werden Lokalanästhetika auch untereinander oder mit Vasokonstriktoren gemischt, wobei auf die Nebenwirkungen (wie Ischämie) zu achten ist. Toxische Wirkungen bei Lokalanästhetika können weitreichend sein und zu ZNS-Symptomatik, sowie Herzrhythmusstörungen bis hin zum Herzkreislaufstillstand führen.

4.6 Co-Analgetika

Die Gruppe der Co-Analgetika inkludiert eine Vielzahl von verschiedenen Medikamentenklassen und Wirkstoffen. Diese sind initial nicht als Analgetika vorgesehen gewesen, unterstützen jedoch die analgetische Wirkung anderer Wirkstoffe. Eine undifferenzierte Verwendung der Co-Analgetika ist wenig zielführend, vielmehr ist eine enge Indikationsstellung notwendig. Tabelle 5 zeigt eine Übersicht üblicher Vertreter.

	Klasse	Indikation	Hauptwirkweise
Pregabalin	Antikonvulsiva	Neuropathischer Schmerz	Blockade von Ca-Kanälen,
Gabapentin			Verstärkte GABA-Synthese
Amitryptilin	Antidepressiva,	Neuropathischer Schmerz,	Anregung absteigender
Duloxetin u.a.	(TCAs, SNRIs)	Fibromyalgie, Rheuma, u.a.	Inhibierender Bahnen (33)
Kalzitonin / Bisphosphonate		Knochenschmerzen	Inhibition Osteoklasten
Dexamethason	Kortikosteroide	Hirnmetastasen,	Unklar, evtl. Reduktion
Prednison		Kompression Rückenmark	Prostaglandin + Ödem (34)
Tizanidin	Muskelrelaxantien	Erhöhte Muskelspannung	A2-Adrenorezeptoragonist
Ketamin	NMDA Antagonisten	Akuter, starker Schmerz	NMDA-Rezeptorblockade
N-Butylskopolamin	Spasmolytika	Kolikschmerz	ACH-Antagonist
Ascorbinsäure	Vitamine	Postoperativ,	Evtl. Synthese von
		Knochenmetastasen	Endomorphinen (35)

Tabelle 5: Co-Analgetika modifiziert nach Likar et al. (36)

Antidepressiva zeigen eine gute analgetische Komponente, insbesondere bei chronischen Schmerzsyndromen (37). Besonders eignen sich hierbei TCAs (Trizyklische Antidepressiva) z.B. **Amitriptylin, Clomipramin** und SNRIs (Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitoren) z.B. **Duloxetin, Venlafaxin**. Erstere wirken insbesondere bei Rheumatologischen Beschwerden oder LWS-Schmerzen (33).

Bei den Glucocorticoiden wird die abschwellende und antiinflammatorische Wirkung als Indikation zur adjuvanten Therapie angegeben. Typischerweise werden **Dexamethason** und **Prednison** verwendet. Haywood et al. (34) sprechen jedoch in ihrer Cochrane Metastudie der Nutzung von Glucocorticoiden bei Karzinom-patienten nur geringe Evidenz aus. Lediglich kurzzeitig wurde eine signifikante Schmerzreduktion festgestellt. In palliativen Settings könnte diese Erkenntnis dementsprechend Anwendung finden, erörtern die Autoren. Bei anderen Indikationen fehle derzeit noch die Evidenz.

Bei den NMDA(N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptorantagonisten stellt **S-Ketamin** einen wichtigen Vertreter dar. Es wird auf Grund des Nebenwirkungsspektrums (Sympathikus-Aktivierung, Kreislaufstabilität) häufig in der Notfallmedizin verwendet. Die analgetische Wirkung ist ausgeprägt, die therapeutische Breite groß. Anders als bei Opioiden zeigt sich keine große atemdepressive Wirkung. Zu den unerwünschten Nebenwirkungen zählen jedoch die dissoziative Bewusstlosigkeit (deswegen oftmals mit Midazolam kombiniert), verstärkte Speichelsekretion und ICP-Erhöhung.

5 Interaktionen

Insbesondere in den Kohorten der geriatrischen und chronisch kranken Patientinnen und Patienten spielt Polypharmazie eine große Rolle, so weisen ca. 25% der österreichischen Patientinnen und Patienten, die älter als 60 Jahre sind, mehr als 5 dauerhafte Medikamente auf (38). Dabei zeigen sich Pharmaka aus der Gruppe der NSAR als klinisch besonders relevant (39). Diese sind eine der häufigsten Gründe für Interaktionen (40).

In den Kapiteln 4.2 bis 4.6 sind neben den NSAR viele andere gängige Analgetika gelistet. Besonders relevante Wirkweisen wurden herausgenommen und genauer erörtert. Anhand diesen Wirkweisen (und derer Schnittstellen) ist bereits ein gewissen Risiko für Wechselwirkungen zwischen den Pharmaka zu erwarten.

Generell sind Interaktionen durch viele verschiedene Mechanismen möglich. So sind diese sowohl in der Pharmakodynamik, als auch in der Pharmakokinetik zu finden.

Bekannterweise gehört die eigentliche Wirkung an den Rezeptoren in die erste Kategorie, alle Resorptions- und Verteilungseffekte in die Zweite.

Wechselwirkungen können nun zu gewünscht oder ungewünscht sein bzw. zu positiven oder negativen Änderungen in der Wirkung der Pharmaka führen.

Zu den bedeutenden Interaktionen zählen allgemein (39), (41) :

- Beschwerden des GI-Trakts
 - Kardiovaskuläre Effekte
 - Störung der Nierenfunktion / Nephrotoxizität
 - Sedierung / Delir
 - Serotoninsyndrom
- Pharmakodynamische
Effekte

- Störungen der Resorption von Pharmaka
 - Veränderung der Medikamentenspiegel
 - Wirkverzögerung
- Pharmakokinetische
Effekte

Zur Abschätzung von Interaktionspotentialen ist es notwendig die oben genannten Eigenschaften der betroffenen Wirkstoffe, sowie Merkmale der Patientinnen und Patienten zu bedenken. Besonders beachtenswert sind hierbei die Cytochrom P450 – Enzyme (CYP), welche für den Substanzabbau in den Zellen verantwortlich sind. Diese sind insbesondere in der Leber relevant. Etwa 75% des Abbau von Pharmaka wird diesen Enzyme zugesprochen (42). Somit kann eine reduzierte Leberfunktion zu deutlicher Wirkveränderung führen. Nachdem die Ausscheidung von Abbauprodukten meist renal erfolgt, kann bei reduzierter Nierenfunktion damit eine Beeinflussung der Wirkung nachvollzogen werden.

Nachfolgend soll eine Listung der wichtigsten Interaktionen zwischen Analgetika und anderen Pharmaka als Übersicht dienen. Bei den Opioiden dienen Tramadol und Morphin als Beispiele dieser umfangreichen Gruppe.

	Stoff/Klasse	Wechselwirkung
NSAR	Aspirin	Reduktion der Thrombozytenaggregationshemmung (nur bei Naproxen, Ibuprofen) (43)
	Aspirin, Clopidogrel, OAK, Glucocorticoide ACE-Hemmer, Betablocker, Kalzium- Antagonisten, Diuretika	GI-Blutungen (44), erhöhte Blutungsgefahr Reduktion der antihypertensiven Wirkung (44)
Paracetamol	COX-2-Inhibitoren	Erhöhte GI-Beschwerden (21)
	5HT3-Antagonisten	Reduktion analgetischer Wirkung (45)
Tramadol	Ondansetron	Wirkabschwächung beider Stoffe (27)
	Antidepressiva (TCA, SSRI, SNRI)	Serotonerges Syndrom (26)
	MAO-Hemmer	CYP2D6, CYP3A4; Insgesamt sind Interaktionen mit 761 Wirkstoffen bekannt, 446 davon schwer (46)
Morphin	Prasugrel	31% Reduktion der maximalen Plasmakonzentration – Mögliche Relevanz bei STEMI (47)
	Metamizol	Synergistische überadditive Wirkung (22)

Tabelle 6: Arzneimittelinteraktionen mit Analgetika

Bezugnehmend auf analgetische Therapien zeigt Tabelle 6 die Bandbreite von möglichen Interaktionen. So sind geringgradige Interaktionen wie Blutungen durch verstärkte antikoagulierende oder thrombozytenaggregationshemmende Wirkungen möglich. Am anderen Ende des Spektrums finden sich verstärkte synergistische Wirkung (und damit u.a. erhöhtes Risiko für Atemdepression), sowie das Serotonerge Syndrom.

6 Möglichkeiten zur Abschätzung der Interaktionen

Im Kapitel 5 sind Grundlagen zu Wechselwirkungen, sowie bekannte Interaktionen rund um Analgetika gelistet. Auffallend ist hierbei jedoch, dass die Einschätzung der klinischen Relevanz und Häufigkeit dieser Interaktionen schwerfällt.

Es stellt sich die Frage welche Methoden zur Verfügung stehen, um eine Einteilung nach Wahrscheinlichkeit und Schweregrad von Interaktionen zu treffen.

Allgemein

Die Abschätzung von Medikamenteninteraktionen ist eine sehr aufwändige Angelegenheit, welche extrinsische Wissen und oftmals auch lange Erfahrung mit den Substanzen voraussetzt. Eine adäquate Abschätzung fällt auch auf Grund des sich stetig ändernden Arzneimittelmarktes schwer. So wurden 2018 **384** Arzneimittelspezialitäten neu zugelassen, somit belief sich der Stand auf **9.287** zugelassener Arzneimittel in Österreich (48). Selbstredend fallen darunter auch gleiche Arzneimittel, jedoch sind auch Änderungen in der Darreichungsform, Galenik etc. für Wechselwirkungen relevant. Eine intensive Beschäftigung mit jedem einzelnen Arzneimittel ist damit nicht umsetzbar – externe Informationsquellen sind daher notwendig.

Informationsquellen

Einerseits sind die frei verfügbaren Herstellerinformationen als Datenquelle sinnvoll, dort sind wichtige Wechselwirkungen angeführt. Der Austria Codex listet diese beispielsweise.

Eine andere Möglichkeit stellen die „Beer’s-Kriterien“ (49) zur Abschätzung von potentiell unpassender Medikation bei geriatrischen Patientinnen und Patienten dar. Ziel ist es potentiell gravierende Nebenwirkungen zu verhindern. Artverwandt dazu zeigen sich das STOPP (Screening Tool of Older Person’s Prescriptions) und START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) von Gallagher et al (50). Direkt auf Wechselwirkungen zielen diese Tools nicht ab, vermeiden diese jedoch indirekt durch Wegnahme für diese Kohorte unpassende Pharmaka. So sind Pharmaka, die durch CYP3A4 und CYP2D6 verstoffwechselt werden in 93% aller Wechselwirkungen geriatrischer Patienten beteiligt (51, 52). Eine Vermeidung von Pharmaka, die durch diese Enzyme verarbeitet werden kann damit deutlich zur Interaktionsvermeidung beitragen.

Leider weisen diese Tools ein weiteres großes Problem auf: die Aktualität. So stammen die „Beer’s-Kriterien“ bereits aus dem Jahre 1991 und können aktuelle Pharmaka nicht inkludieren. Daher wurde diese 1997 (53) und 2003 (54) aktualisiert.

In der Intensivmedizin wurden besonders hohe Interaktionsraten gefunden, so waren 95.1% potentiellen Interaktionen ausgesetzt. Dabei wurden bei schweren Nebenwirkungen Magnesiumsulfat, Metoclopramid, Propranolol und Diazepam auffällig (55). Somit zeigt sich in dieser Kohorte eine der möglichen Ansätze – Listen als Insellösungen.

Auch wurden Bücher publiziert, die die gängigsten Interaktionen anführen sollen (56). Bücher und Listen erfüllen leider ebenso, wie die genannten Kriterien den Anspruch der Aktualität nur sehr kurze Zeit.

Klinische Software stellt bei den Informationsquellen die modernste Variante dar. Wenn Krankenhaussysteme oder Ordinationssoftware mit aktuellen Datenbanken gespeist werden, kann eine Wechselwirkungsprüfung nach neuestem Wissenstand durchgeführt werden. Beispiele davon sind im Speziellen Teil dieser Arbeit zu finden.

Klinische Relevanz

Eine der zentralen Fragen stellt das Grading dar. Eine schier endlose Liste von potentiellen Wechselwirkungen wirkt nicht sinnvoll. Diese sind auf Grund der Wirkweisen bekannt, müssen aber nicht symptomatisch sein. Gegenteilig dazu zeigen tatsächliche Wechselwirkungen klinische Relevanz (57). Tatsächliche Wechselwirkungen sind durch signifikante Änderung der Wirkung eines Wirkstoffes durch Applikation eines Zweiten gekennzeichnet. Auch kann dies zu zusätzlichen Nebenwirkungen führen (52).

Wie viele Interaktionen nun tatsächlich relevant sind, versuchten Malone et al. zu klären (58). Sie identifizierten 25 relevante Interaktionen in Therapien der Grundbevölkerung.

Wesentlich ist auch die Inzidenzen im Zeitverlauf zu beachten, um etwaige Trends zu identifizieren. 1993 sahen Jankel et al. (59) in Interaktionen keine relevante Problematik. Becker et al. stellten vergleichsweise 2007 nur wenige aufgetretene Wechselwirkungen fest. Eine kleine Anzahl an Wirkstoffen führten dabei zu den meisten Interaktionen. Insgesamt seien Interaktionen aber nur für 0,57% der Krankenhausaufnahmen und 0,054% der Besuche auf Notfallambulanzen verantwortlich gewesen (60).

Risikoklassifizierung

Die obig genannten Softwaresysteme zeigen heterogene Einstufungen der gefundenen Interaktionen. Häufige Verwendung findet die Einteilung in **milde – moderate – schwerwiegende** Interaktionen. Insbesondere im Zuge von Studien ist diese Einteilung oftmals jedoch nicht ausreichend. Verschiedene Autoren haben daher diverse andere Einteilungen getroffen. Diese Heterogenität macht einen Vergleich jedoch sehr schwierig. In der Tabelle 7 sind weitere Klassifikationssysteme gelistet.

Stufen	Min	Max	Stufen	Min	Max
100	0.0	10.0	4	Geringes Risiko	Kontraindiziert
5	A – keine Interaktion bekannt	X – Kombination meiden	4	unbekannt	Schwerwiegend – Kombination meiden
4	A – geringe Interaktion ohne Relevanz	D – klinische Relevant, Kombination meiden	5	Klasse 5 – keine Interaktion	Klasse 1 - Kontraindiziert

Tabelle 7: Risikoklassifizierungen

Lösungsmöglichkeiten

Listen oder Bücher können als Insellösung funktionieren, werden jedoch niemals Vollständigkeit oder Aktualität erfüllen können. Besonders relevante Interaktionen können damit jedoch zu einem Gutteil abgebildet werden.

Eine andere Möglichkeit stellen Softwarelösungen dar, welche im Hintergrund gespeicherte Datenbanken mit Interaktionsprofilen abfragen. Diese Software stellt die modernste Methode dar und wird im Speziellen Teil dieser Arbeit genauer beleuchtet. SFINX ist ein Beispiel solcher Software. Es wurde 2009 als Interaktionsdatenbank erstellt und in schwedische und finnische Unterstützungssysteme integriert (61).

Bereits 4 Jahre später konnten 17% weniger Interaktionen verzeichnet werden (62).

Mit der Verwendung solcher Systeme zeigt sich jedoch auch eine gewisse Antipathie der Nutzer. Es konnte gezeigt werden, dass Nutzer zunehmend Warnungen ignorieren. Ein wichtiger Grund dafür ist eine zu häufige und undifferenzierte Abgabe von Warnungen durch das System. Wichtig ist also eine gute Risikoklassifizierung im Hintergrund. Darauf basierend soll ein System nur bei relevanten Interaktionen warnen (63).

Einen Vergleich solcher Systeme wurde bisher nicht durchgeführt, Qualitätskriterien fehlen und der Markt stellt sich sehr heterogen dar.

Risiken

Bemühungen zur Reduktion von Arzneimittelinteraktionen müssen zukünftig einen noch größeren Stellenwert besitzen. So stellen Interaktionen einen verhinderbaren Schaden an Patientinnen und Patienten dar. Zu den häufigsten relevanten Interaktionen gehören dabei GI-Blutungen, Blutdruckschwankungen und Herzrhythmusstörungen (60).

SPEZIELLER TEIL

7 Material und Methoden

7.1 Studienprotokoll

Es wurde eine systematische Erfassung im Sinne einer Literaturrecherche durchgeführt. Die Datenerfassung und -auswertung folgt dem PRISMA Protokoll Version 2009 (64). Es wurde damit begonnen Ersterfahrungen und generelle Verwendungen von etwaigen Tools zu ermitteln – dazu wurden PharmazeutInnen, sowie AnästhesistInnen aus dem näheren Umfeld befragt. Da eine Ermittlung aller kommerziell – verfügbaren Produkte im Zentrum stand, wurden als nächstes als kommerzielle Suchmaschinen Google und Google-scholar verwendet. Zur Ermittlung des wissenschaftlichen Wissensstandes wurden mit den zuvor festgestellten Informationen Suchabfragen im PubMed (NCBI) gestellt.

7.2 Ein-, Ausschlusskriterien

Es wurden alle Studien inkludiert, welche nach unseren Suchkriterien gefunden, und am Zeitpunkt der Suchanfragen nicht älter als 10 Jahre waren, dabei wurden Informationen von deutsch- und englischsprachigen Studien inkludiert. Als Exklusionskriterien wurden gewählt: überholte Studien, Tools, welche End of Support erreicht haben, zu geringe Funktionalität aufwiesen oder durch andere ersetzt worden sind.

7.3 Zielgrößen

Als Hauptzielgröße wurde die Usability bestimmt, wobei deren Quantifizierung im Vordergrund stand.

Als Nebenzielgrößen wurden Kosten, Verfügbarkeit und Einfachheit gewählt.

7.4 Datensammlung

Nachdem eine Übersicht des kommerziellen Marktes mit Hilfe der Suchmaschine Google geschaffen wurde, konnten die Suchkriterien verfeinert werden. Die endgültige Suche fand auf Google Scholar und PubMed statt, gefolgt von Google Play Store und Apple App Store.

Die Erhebung der Daten fand zweizeitig über den Zeitraum von April bis September 2017, sowie zur Reevaluierung im April 2019 statt. Dabei wurden immer wieder die Suchanfragen wiederholt, um Neuerungen inkludieren zu können.

Die erhaltenen Datensätze wurden danach nach Relevanz bewertet und damit etwaige Hintergrundinformationen zu den Tools mit den Herstellerangaben verglichen, bzw. von den Herstellern aktiv im April 2019 eingeholt.

7.4.1 Suchkriterien

Die Datensatzsuche wurde mit Kombinationen von diversen Suchbegriffen durchgeführt. Dabei wurden die Kombinationen auf Output relevanter Datensätze hin verglichen und so die Suche inkrementell verbessert.

Folgende Tabelle zeigt die verwendeten Suchbegriffe:

„acute pain/drug therapy“	„pain management“
„chronic pain/drug therapy“	„pain treatment“
„drug interactions,,	“app”
„drug to drug interactions“	“pharmaceutical interaction”
„drug therapy, combination“	“pain”
„software“	“Medikamente”
„tool“	“Wechselwirkung”
“pharma”	“Arznei”

Tabelle 8: Verwendete Suchbegriffe

7.5 Auswertung

Die Datenselektion erfolgte adaptiert nach PRISMA Version 2009 (64). Das nachfolgende Flussdiagramm zeigt die Schritte der Datensammlung und die Selektion der relevanten Datensätze:

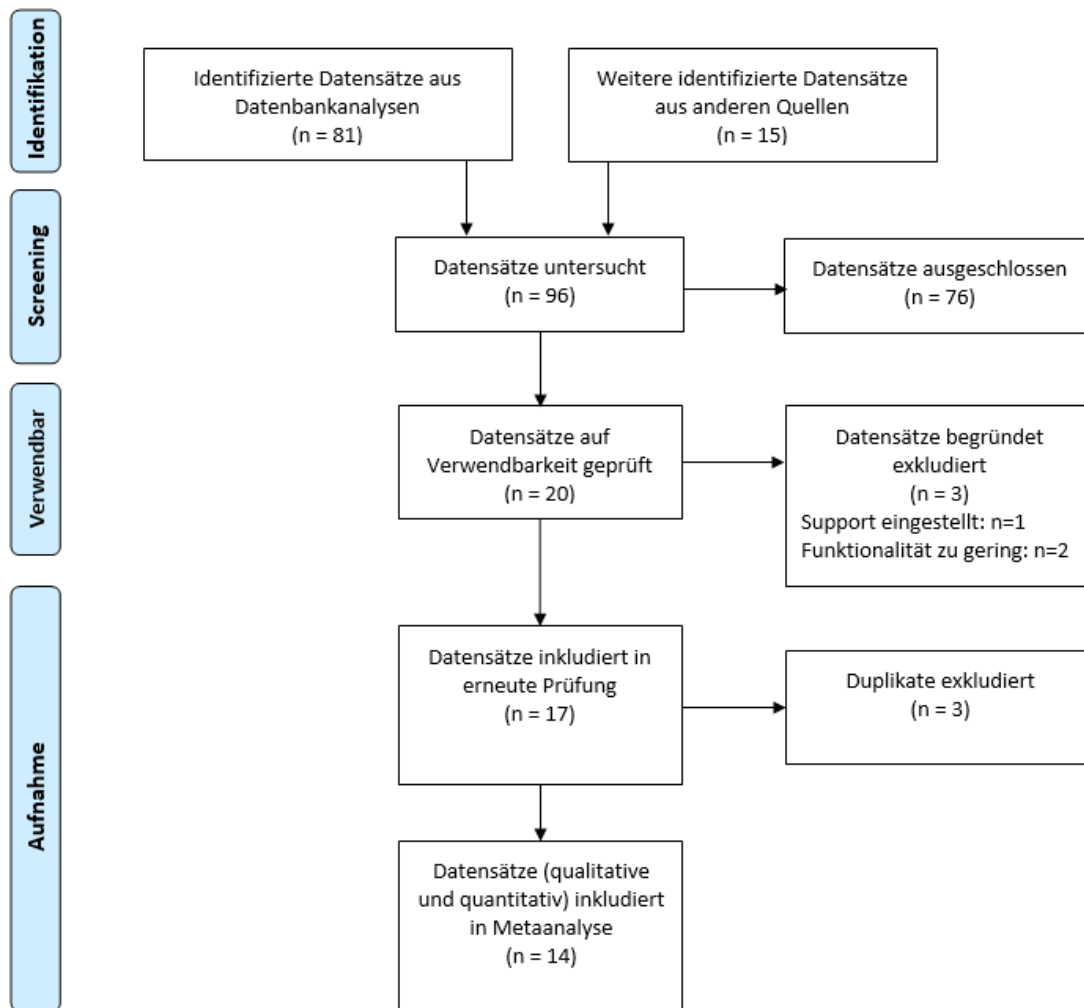


Abbildung 4: Schritte der Datenselektion

Abbildung 4 stellt die Schritte der Datenselektion dar (modifiziert nach PRISMA (64)). 81 Datensätze wurden per Datenbanksuche ermittelt, 15 weitere per Suche über kommerzielle Suchmaschinen (siehe 7.4). Die 96 Datensätze wurden dem Screening unterzogen und 76 davon wegen fehlender Relevanz ausgeschlossen. Die 20 verbleibenden Datensätze wurden extensiv geprüft, wobei 3 davon wegen Ausschlussgründen exkludiert wurden (siehe 7.2). 3 Datensätze wurden als Duplikat erkannt und entfernt. Die verbleibenden 14 Datensätze wurden in die Analyse inkludiert und folglich verglichen.

Im nächsten Schritt wurden die Datensätze in 2 Gruppen aufgeteilt:

- Tools der akuten Schmerztherapie
- Tools der chronischen Schmerztherapie

Ersterer Gruppe wurden Tools zugeteilt, welche sehr schnell und übersichtlich die wichtigsten Informationen für Akutsettings anbieten. Folgende Kriterien waren dabei von Bedeutung:

- Entwicklung als App
- Mobile Verwendbarkeit
- Keine Bindung an vorhandene IT-Systeme
- Parallele Verwendung zu anderen Datensystemen

Die zweite Gruppe zeichnet sich durch Tools aus, welche große Mengen Hintergrundinformation für das chronische Setting anbieten. Für die Zuordnung zu dieser Gruppe wurden folgende Kriterien definiert:

- Enterprise-Lösung
- Integration in bestehende Systeme
- Web-basierte Anwendung mit Fokus auf Arbeitsplatzmonitore
- Interaktionscheck ohne erneute Dateneingabe ausführbar

Die inkludierten Tools wurden anschließend nach den, im Zuge dieser Arbeit neu entwickelten, Scores quantifiziert:

- Usability Score
- Overall Score

Alle Unterpunkte der Scores werden mit einer Bewertung von 0 bis 2 Punkten versehen. Um eine einheitliche Bewertung der Tools zu gewährleisten, wird ein standardisiertes Bewertungsschema jedes Bewertungskriteriums verwendet. Alle Bewertungen werden vom selben Reviewer durchgeführt, um interpersonelle Bewertungsverzerrungen auszuschließen.

7.5.1 Usability Score

Der Usability Score besteht aus 12 Unterpunkten und stellt die Verwendbarkeit der Apps dar, in diesem Score können somit 24 Punkte maximal erreicht werden. Diese inkludieren kritische Eigenschaften, welche von zentraler Bedeutung für die Sinnhaftigkeit der Apps sind. Dazu zählen: Schnelle Eingabemöglichkeit, Scanfunktion von Medikamentenpackungen, Listenspeicherung, Vorschläge über alternativen Medikationen, Druckfunktion, „Share“-Funktion, weiterführende Maßnahmen bei Interaktion, generelle

Aufbereitung und Übersichtlichkeit, Offline-Verfügbarkeit der Inhalte, Suche nach Wirkstoffen und nicht nur nach Handelsnamen, manuelle Skalierbarkeit der Inhalte, sowie Einstellung von präferierten Sprachen.

	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
einfache Eingabe	keine manuelle Suche, keine Vorschläge, kein Autocomplete	Manuelle Suche, kein Autocomplete	Daten übernommen von System oder Suche mit Autocomplete
Scanfunktion	Kein Barcodescan	Scan sehr langsam, umständlich oder tief im System versteckt	Barcodescan einfach findbar, schnelle Suche
Listen speicherbar	Keine Medikamentenlisten speicherbar	Primär eine Medikamentenliste speicherbar oder umständliche Eintragung	Mehrere Medikamentenlisten Speicher-, anseh- und änderbar; mit Namen versehbar
Alternative Medikation	Keine Medikamentenalternativen gelistet	Alternative Medikamentenklassen angeboten	Alternative Wirkstoffe angeboten
Druckfunktion	Keine Möglichkeit Interaktionen zu drucken	Printseite nicht übersichtlich gestaltet oder Druckfunktion sehr umständlich oder von Browserprintfunktion abhängig	Einfache Druckfunktion, Übersichtliche Anzeige, von Browserprintfunktion unabhängig
Share-Funktion	Keine Teilung der Interaktionen möglich	Share nur mit selber App zu öffnen oder mit schlechter Darstellung oder fehlenden Informationen oder Fehler in Testung	Share per Link oder Abbild. Interaktionsprüfung ohne Registrierung zu öffnen.
Maßnahmen	Keine empfohlenen Maßnahmen	Allgemeine Maßnahmen	Gezielte Maßnahmen klar und übersichtlich
Aufbereitung	Sehr unübersichtlich und eintönige Farbgestaltung	Unübersichtlich, unpassende Schriftgröße, oder eintönig	Übersichtlich, gute Schriftgröße, bewusste Farbenakzente
Offline verfügbar	Funktion nur bei aktiver Internetverbindung	Funktionseinschränkung offline	Alle Funktionalitäten offline verfügbar
Wirkstoffsuche	Keine Wirkstoffe suchbar	-	Wirkstoffe suchbar
Skalierbarkeit der Anzeige	Textgröße nicht anpassbar	Textgröße nur per Browser anpassbar oder wenige Stufeneinstellungen	Textgröße stufenlos anpassbar, nicht von Browserfunktion abhängig
Spracheinstellung	Keine Sprachänderung möglich	Sprache für ganzes System einstellbar	Sprache je Benutzer einstellbar

Tabelle 9: Kriterien des Usability Scores

In Tabelle 9 sind die 12 definierten Kriterien des Usability Scores, sowie das dazugehörige Bewertungsschema ersichtlich. Die Maximalpunktzahl liegt bei 24 Punkten.

7.5.2 Overall Score

Der Overall Score setzt sich aus 12 Unterpunkten, sowie dem Usability Score (7.5.1) zusammen. Damit sind 48 Punkte als Maximum zu erreichen. Dieser Score dient zur Bewertung der generellen Eigenschaften, die für solche Tools von Bedeutung sind, und soll damit das ganze Tool optimal abbilden. In diesem Score enthalten sind: Generelle Mobilität, der Usability Score, angebotene Hintergrundinformationen, Darstellung des Gradings der Interaktionen, Interaktionswahrscheinlichkeit, Lesbarkeit der Inhalte, Ladezeit, Integration in andere Systeme, Updatefrequenz der Inhalte, Implementierung als App, einmalige oder laufende Kosten, sowie nachvollziehbare Datentransparenz.

Die übrigen Eigenschaften wurden, wie unter 7.5.1, mit 0 bis 2 Punkten gewichtet. Die Kriterien sind Tabelle 10 zu entnehmen. Um angebotene Informationen auf mögliche Bias hin zu prüfen, wird auch gelistet, jedoch nicht bewertet, ob industriell-geförderte Inhalte vorliegen oder nicht.

	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Mobilität	Benötigt einen PC oder Laptop	Websites (auch auf Handhelds verwendbar)	App (insbesondere auf Handhelds verwendbar) oder Mobile Ansicht
Usability Score	Punkte laut Kriterien des Usability Scores (Tabelle 5).		
weiterführende Informationen	Keine Hintergrundinformationen gelistet	Hintergrundinformationen vorhanden	Umfangreiche Hintergrundinformationen
Grading der Interaktion	Interaktionen nicht nach Grade klassifiziert	Grading vorhanden, geringe Hervorhebung oder Klassifizierung	Grading klar, übersichtlich, nachvollziehbar
Häufigkeit der Interaktion	Interaktionen nicht nach Häufigkeit klassifiziert	Unterteilung in Kategorien wie selten bis häufig oder geringes bis hohes Risiko	Genauere Angabe von Wahrscheinlichkeit laut Studiendaten
Lesbarkeit	Texte sehr kompliziert und unklar geschrieben	Text kompliziert geschrieben oder fehlende Text hervorhebungen	Text einfach und verständlich geschrieben, Formatierung führt unterteilt sinnvoll
Ladezeit	Ladezeit > 5sek	3sek < Ladezeit < 5sek	Ladezeit < 3sek
gut integrierbar	Manuelle Eingabe nötig, sehr umständliche Eingabe	Manuelle Eingabe nötig, kurze Eingabezeiten	In Enterprise-Lösungen integrierbar
Updatefrequenz	Keine jährliche Datenaktualisierungen	Updates zumindest jährlich	Updates zumindest monatlich
App	Keine App	-	Als App gelöst
Kosten	Jährlich > 150€	Jährlich bis 150€	Kostenlos (Werbung evtl. Inkludiert) bis einmalig 20€
Datentransparenz	Keine Datenquellen, Referenzen gelistet	Referenzen z.T. angeben	Referenzen, Quellen + Datum angegeben

Tabelle 10: Kriterien des Overall Scores

Tabelle 10 zeigt alle Kriterien des Overall Scores, welcher den Usability Scores als Einzelbewertungselement aufweist. Mit Ausnahme des kumulierten Usability Scores, wurden alle Kriterien mit 0 – 2 Punkten bewertet. Die Maximalpunktzahl liegt somit bei 48 Punkten.

Die quantitative Bewertung der Scores wurde im Zuge von Testungen der jeweiligen Systeme durchgeführt. Bei Unklarheiten im Zuge der Testungen, wurden die Tools nach öffentlich-verfügbaren Inhalten (Pressemitteilungen, Screenshots, Manuals, Testseiten), sowie durch Anfragen bei den Herstellern validiert.

Die statistische Auswertung erfolgte per IBM SPSS Statistics 25 ®. Es wurde eine einfache deskriptive Statistik mit Mittelwert und Standardabweichung mit den Overall Scores und Usability Scores der 2 Subgruppen durchgeführt. Ein Boxplot wurde mit den Daten angefertigt (siehe Abbildung 5).

8 Resultate

Die 14 erhaltenen Datensätze wurden im Zuge der Datenauswertung in 2 Gruppen eingeteilt. Diese 2 Gruppen unterscheiden sich stark in der Usability und im Funktionsumfang (siehe Tabellen 11-16).

8.1 Tools der Akutschmerztherapie

In dieser Gruppe wurden Webanwendungen und Apps inkludiert, welche im Akutfall, also in der Notaufnahme oder präklinisch am besten verwendbar sind. Diese fokussieren sich auf den mobilen Einsatz ohne Bedarf an eine Netzwerkanbindung. Damit sind sie auch im präklinischen Setting anwendbar, oder an allen Arbeitsplätzen, an denen kein Zugriff auf PCs oder Intranet-Netzwerke besteht, aber Devices mit Internetzugang zur Verfügung stehen. Teilweise sind die Tools auch offline verwendbar. Als Hauptfunktionen steht hierbei die schnelle Datenanzeige, überblickshafte Informationsdarstellung und die Scanfunktion von Medikamentenpackungen im Vordergrund.

Die nachfolgende Tabelle zeigt einen Überblick über die ermittelten Tools der Akutschmerztherapie:

MedScape WebMD LLC. Webview	MedScape WebMD LLC. Apple/Android App	Diagnosia Diagnosia Internetservices GmbH Android App	Arznei Aktuell iFAP Apple/Android App	MediQ.ch mediQ und PDAG Apple App
Pocket Pharmacist Danike, Inc. Apple App	Drugs.com Drugsite Trust Android App	PGXPerts HMG Systems Engineering GmbH Apple/Android App	Micromedex Drug Interact IBM Apple App	Lexicomp Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc. Android App

Tabelle 11: Tools der Akutschmerztherapie

Wie unter 7.5.1 und 7.5.2 beschrieben, wurden die Tools auf Kriterien aus 2 Großbereichen geprüft. In abelle 12 sind die Bewertungen dieser Gruppe auf Hinsicht des Usability Scores, und in Tabelle 13 auf Hinsicht des Overall Scores zu sehen.

In der Akutschmerzgruppe wurden für die Scores folgende Werte ermittelt:

Usability Score: $\mu = 9,30 [\pm 3,199]$, Overall Score: $\mu = 23,60 [\pm 5,758]$.

	MedScope	MedScope	Diagnostia	Arznei Aktuell	MediQ.ch	Pocket Pharmacist	Drugs.com	PGKerts	Micromedex Drug Interact	Lexicomp
	WebMD LLC.	WebMD LLC.	Diagnostia Intersevices GmbH	IFAP	medIQ und PDAG	Dartek, Inc.	DrugSite Trust	HMG Systems Engineering GmbH	IBM	Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc.
	Webview	Apple/Android App	Android App	Apple/Android App	Apple App	Apple App	Android App	Apple/Android App	Apple App	Android App
	Stand 11.4.19	v 4.12	v 3.13.4	v 2.3/v 2.2	v 1.2.2	v 3.5.6	v 2.9.1	v 3.3.1	v 3.1	v 4.4.1
einfache Eingabe	2	2	2	1	1	2	1	2	2	2
Scarfunktion	0	0	2	2*	0	0	0	0	0	0
Listen speicherbar	0	2	2	1	0	1	2	0	0	0
Alternative Medikation	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Druckfunktion	1	0	0	0	0	0	2	2	0	0
Share-Funktion	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0
Maßnahmen	1	1	2	0	0	0	1	2	1	1
Aufbereitung	1	1	2	1	1	1	1	2	1	1
Offline verfügbar	0	2	2	2	0	2	0	0	2	2
Wirkstoffsuche	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Skalierbarkeit der Anzeige	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
Spracheinstellung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Usability Score	7	10	16	8	4	8	12	10	8	10

Tabelle 12: Usability Score in der Akutschmerztherapiegruppe

Wie in Tabelle 12 zu sehen ist, erreichte kein Tool die maximale Punktzahl in dieser Kategorie. Auch streuen die Ergebnisse stark um den Mittelwert von 9,30 [+3,199].

* ... optional verfügbar bzw. gegen Aufpreis verfügbar

	Medscape	Medscape	Diagnosis	Arzt Aktuell	MediQ.ch	Pocket Pharmacist	Drugs.com	RSXParts	Micronedex Drug Interact	Lexicomp
	WebMD LLC	WebMD LLC	Diagnosis Intermedservices GmbH	iPAP	mediquand PPGG	Danke, Inc.	Drugsite Trust	HMG Systems Engineering GmbH	IBM	Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc.
	Webview Stand 11.4.19	Apple/Android App v 4.12	Android App v 3.13.4	Apple/Android App v 2.3/v2.2	Apple App v 1.2.2	Apple App v 3.5.6	Android App v 2.9.1	Apple/Android App v 3.3.1	Apple App v 3.1	Android App v 4.4.1
Mobilität	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Usability Score	7	10	16	8	4	8	12	10	8	10
weiterführende Informationen	0	2	1	1	0	1	2	2	0	2
Grading der Interaktion	1	1	2	2	2	0	2	2	2	2
Häufigkeit der Interaktion	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0
Ladezeit	1	1	2	2	2	1	1	2	1	1
gut integrierbar	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Updatefrequenz	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
(zuletzt)	2	1	1	1	1	1	2	2	2	1
App	innerhalb 48h*	(04/2019)	mon/quarter	jähr/14d**	je Anfrager/ Studien	mon/quarter	14d/mon	14d	mon	mon/quarter
Kosten	0	2	2	2	0	1	2	2	2	2
Datentransparenz	0	kostenlos	kostenlos	einmalig	jährlich	jährlich	kostenlos***	quart	jährlich	jährlich
Industriell geförderte Inhalte	nein	nein	ja (wenn kostenlos)	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Overall Score	18	24	34	23	14	20	29	27	21	26

Tabelle 13: Overall Score in der Akutschmerztherapiegruppe

Wie in Tabelle 13 zu sehen ist, erreichte auch kein Tool die maximale Punktzahl in dieser Kategorie. Die Ergebnisse streuen stark um den Mittelwert von 23,60 [+5,758].

* ... 48h nach FDA Approval oder neuer Studienlage auf Pubmed
 ** ... 14d Updates zum Aufpreis von € 21,99
 *** ... werbefrei: 5,49€ / Jahr oder 2,29€ / 3 Monate

8.2 Tools der Chronischen Schmerztherapie

Tools in der Gruppe für die chronische Schmerztherapie zeichnen sich durch ein großes Repertoire an Hintergrundinformationen aus. Hier sind Anwendungen zu finden, welche Mechanismen, Alternativtherapien und viele weitere Verweise listen. Die Tools dieser Gruppe sind Web-basiert oder sind in einem Krankenhaus-Netzwerk implementiert – in einem Verwaltungssystem wie z.B. SAP® oder als Standalone-Anwendung.

Die Tools dieser Gruppe sind meist für das Akutsetting zu detailliert, können jedoch im chronischen Schmersetting sehr gute Quellen von Informationen darstellen.

Folgende Tabelle zeigt einen Überblick über die ermittelten Tools der chronischen Schmerztherapie, welche für den Akutschmerzbereich anwendbar sind:

chronisch			
Diagnosia Enterprise Diagnosia Internetservices GmbH Enterpriselösung	Austria Codex DACON GmbH Webview	MediQ.ch mediQ und PDAG Webview	Drugs.com Drugsite Trust Webview

Tabelle 14: Tools der Chronischen Schmerztherapie

Hier wurde ebenfalls, wie unter 7.5.1 und 7.5.2 beschrieben, eine Analyse in den definierten 2 Großkategorien Usability und Overall durchgeführt, welche in und zu sehen sind.

	chronisch			
	Diagnosia Enterprise Diagnosia Internetservices GmbH Enterpriselösung	Austria Codex DACON GmbH Webview	MediQ.ch mediQ und PDAG Webview	Drugs.com Drugsite Trust Webview
	Stand 15.04.19	Stand 11.04.19	Stand 11.04.19	Stand 11.04.19
einfache Eingabe	2	1	1	1
Scanfunktion	0	0	0	0
Listen speicherbar	0	0	0	2
Alternative Medikation	0	0	0	1
Druckfunktion	1	1	1	1
Share-Funktion	0	0	2	2
Maßnahmen	2	2	0	2
Aufbereitung	2	1	1	1
Offline verfügbar	0	0	0	0
Wirkstoffsuche	2	2	2	2
Skalierbarkeit der Anzeige	1	1	1	1
Spracheinstellung	0	0	0	0
Usability Score	10	8	8	13

Tabelle 15: Usability Score in der Chronischen Therapiegruppe

Tabelle 15 ist zu entnehmen, dass auch in dieser Gruppe kein Tool die Maximalpunktzahl erreichen konnte. Die Ergebnisse streuten um 9,75 [+2,363].

	chronisch			
	Diagnosia Enterprise Diagnosia Internetservices GmbH Enterpriselösung	Austria Codex DACON GmbH Webview	MediQ.ch mediQ und PDAG Webview	Drugs.com DrugsteTrust Webview
	Stand 19.04.19	Stand 11.04.19	Stand 11.04.19	Stand 11.04.19
Mobilität	0	1	1	2
Usability Score	10	8	8	13
weiterführende Informationen	1	2	2	2
Grading der Interaktion	2	0	2	2
Häufigkeit der Interaktion	1	0	1	1
Lesbarkeit	2	0	1	1
Ladezeit	2	2	2	2
gut integrierbar	2	0	1	1
Updatefrequenz	1	2	1	2
(zuletzt)	mon/quart	14d/mon	je Anfragen / Studien	14d/mon
App	0	0	0	0
Kosten	0 jährlich € 45 - 90 / Bett*	2 Kostenlos (über Univadis.at)	0 jährlich € 520 - € 1030	2 Kostenlos
Datentransparenz	0	2	2	2
Industriell geförderte Inhalte	nein	ja	nein	nein
Overall Score	21	19	21	28

Tabelle 16: Overall Score in der Chronischen Therapiegruppe

* ... modularer Aufbau:

- Geringe Bettenzahl: €90/Bett (sämtliche Funktionen)
- Geringe Bettenzahl: €45/Bett (Basisfunktionalität UAWs, FI, Interaktionen)
- Große Bettenzahl: €45/Bett

In Tabelle 16 ist zu sehen, dass kein Tool die Maximalpunktzahl erreichen konnte. Die Punktwerte streuten hierbei um 22,25 [+3,948].

Die statistische Verteilung der Scores wurde mit Hilfe eines Boxplot-Diagrammes je Subgruppe grafisch dargestellt.

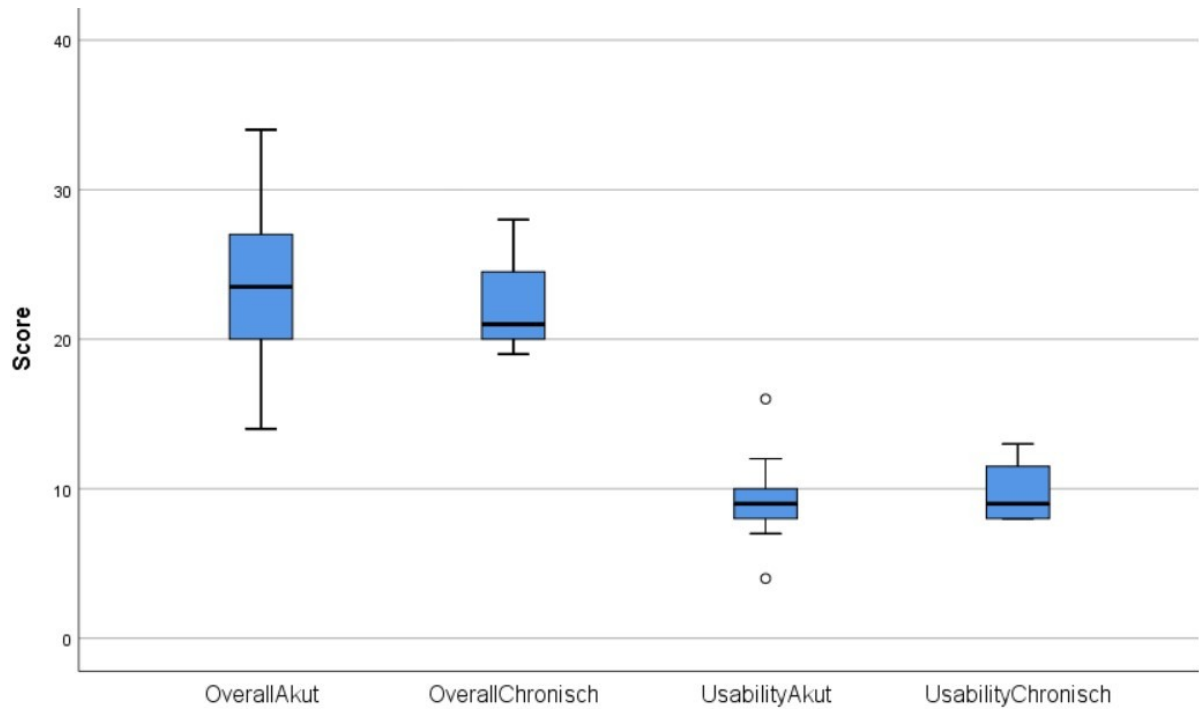


Abbildung 5: Verteilung der Scores in den Subgruppen

In Abbildung 5 ist die statische Verteilung der Scores für die Akute, sowie chronische Schmerzgruppe zu sehen. Die Overall Scores sind in der Akutgruppe signifikant erhöht, im Usability Score zeigen sich die Tools der Akutgruppe mit größerer Streuung im Vergleich zur Chronischen Schmerzgruppe.

9 Diskussion

9.1 Diskussion der Ergebnisse

Allgemein

„Primum non nocere“ sollte auch heute noch die oberste Prämisse sein. Jede relevante Arzneimittelinteraktion hält Schädigungspotential für Patientinnen und Patienten inne. Daher sollten konsequente Bemühungen unternommen werden, Wechselwirkungen zu verhindern. Dazu existieren bereits moderne Datenbank-basierte Systeme in verschiedenster Ausprägung. Bisher wurden diese Systeme jedoch noch nicht verglichen oder mittels einheitliche Qualitätskriterien geprüft.

Bisherige Vergleiche beziehen sich allgemein auf Apps mit Gesundheitsthemen. So wurde mit dem MARS Scale (Mobile App Rating Scale) (65) ein multidimensionaler Score geschaffen. Ziel war die qualitative Einschätzung von Gesundheitsapps. Auch wenn dieser Score eine breite Analyse von Apps zulässt, inkludiert dieser viele Kriterien, die uns bei Interaktionstool irrelevant erscheinen. Deshalb wurde auf die Verwendung in dieser Arbeit verzichtet.

Damit wurde zur Entwicklung eigener Scores entschieden. Mit Hilfe dieser Scores wurde versucht, die Verwendbarkeit und Praxistauglichkeit der Tools zu evaluieren und zu quantifizieren. Sie wurden nach intensiven Tests der zugänglichen Tools entwickelt und sollen einen vergleichbaren Wert darstellen. Die Kriterien, die diesen Wert bestimmen, wurden in der Testphase als besonders relevant erkannt und sollen die, für die alltägliche Verwendung, wichtigsten Eigenschaften widerspiegeln. Der Fokus lag dabei auf Expertinnen und Experten des Gesundheitssystems.

Kim et al. (66) haben 2018 Tools zur Abfrage von Interaktionspotentiale am kanadischen Markt getestet. Die Zielgruppe stellten dabei jedoch medizinische Laien dar. Die gewünschte Funktionalität inkludierte dabei Multi-user Unterstützung und Kundenberatung. Aus unserer Sicht ist es im professionellen Markt nicht notwendig auf mobilen Apps mehrere User laufen zu lassen. Bei Enterpriselösungen ist dies jedoch üblicherweise eine Standardfunktion. Beratungen mit Spezialistinnen und Spezialisten stellen aus unserer Sicht beim professionellen User keine Softwareanforderung dar, könnten jedoch zukünftig als erweiterte Funktion angeboten werden.

In der Testphase wurde ein Hauptfokus definiert: die Usability. Um diese adäquat abzubilden wurde entschieden die Usability in einem eigenen Score von den anderen Kriterien zu trennen. Damit sollte eine Abgrenzung zwischen den wichtigsten Funktionalitäten und den anderen Eigenschaften möglich sein. Die Quantifizierung jeder Eigenschaft mit 0 bis 2 Punkten soll eine genauere Differenzierung bieten.

Usability Score

Nur Apps mit guter Usability werden letztlich am Markt akzeptiert und in die Arbeitsabläufe integriert. Schlechte Funktionalität reduziert die Usability deutlich (67). Eine aufwändige Eingabe der Arzneimittelinformationen führt zur Störung des Workflows. Damit ist eine geringe Nutzungswahrscheinlichkeit gegeben. Enterprise-Lösungen wie **Diagnosia Enterprise®** sind Krankenhaussoftwaresysteme integriert und speisen ihre Informationen aus den elektronischen Fieberkurven. Voraussetzung ist eine systemweite Integration und die routinemäßige elektronische Medikamentenerfassung. Bei Webanwendungen und mobilen Apps ist dies nicht möglich. Eine Suchfunktion mit Autocomplete kann die Eingabezeiten jedoch merklich verkürzen.

Einhergehend mit einer schnellen Eingabe ist eine Barcodescanfunktion. Zeitlich ist es deutlich attraktiver Arzneimittelverpackungen zu scannen, als sie selbst einzugeben. Insbesondere in Akutsettings kann diese Funktionalität wichtige Zeit sparen. Die Verwendung sinkt jedoch bei umständlichem Zugang zur Funktion oder bei langsamer Durchführung. Tools der chronischen Gruppe weisen diese Funktion nicht auf. Bei den Akuttools bieten die Apps **Diagnosia®** und **Arznei Aktuell®** diese Funktion an. Bei Letzterer ist eine Aufzahlung zum Basispaket zu leisten. Beide Implementierungen sind sehr benutzerfreundlich und können die Eingabe damit spürbar beschleunigen.

Insbesondere in der Akutschmerztherapie können mit Listen oftmals verwendete Therapiepläne vorgeschichtert werden. Medikation der Patientinnen und Patienten muss somit nur noch hinzugefügt werden und die Interaktionsprüfung kann starten. Hierbei zeigen die Apps **MedScape®**, **Diagnosia®** und **Drugs.com®** volle Funktionalität. Eine Speicherung, Benennung und spätere Wiederverwendung diverser Listen ist hierbei möglich. **Arznei Aktuell®** und **Pocket Pharmacist®** zeigen hier deutlichen Aufholbedarf. Den restlichen Tools der Akutgruppe fehlt diese Funktion völlig. In der chronischen Gruppe weist als einzige die Webanwendung **Drugs.com®** dieselbe Funktion wie die App

auf. So wäre eine mögliche Verwendung die Erzeugung eigener Listen für jede Patientin und jeden Patienten einer Bettenstation. Vor Verordnung neuer Pharmaka kann damit rasch die persönlichen Medikamentenliste abgeglichen werden.

Wenn Interaktionen gefunden wurden, ist es sinnvoll diese mit dem Kollegium zu teilen. Optimal ist die Kombination aus Druck- und Share-Funktionalität.

Die Information soll einfach und schnell teilbar sein. Diesen Anspruch erfüllt lediglich die App **Drugs.com**®. Sie bietet als einzige beide Möglichkeiten in voller Ausprägung an. In der Akutgruppe ist die Share-Funktion nur noch in der App von **Diagnosia**® möglich, hier muss jedoch die Empfängerin, der Empfänger zum Öffnen dieser Interaktion die App installiert haben. Dieser Umstand kann die Verwendung dieser Funktion deutlich einschränken. In der Chronischen Gruppe können **MediQ.ch**® und **Drugs.com**® mit einer vollen Share-Funktion aufwarten. Die anderen Tools weisen keine Share-Funktion auf. Drucken der Interaktionen funktioniert in der ganzen chronischen Gruppe. Die Abhängigkeit von der Browserdruckfunktion kann jedoch bei diesen Tools zu Sicherheitslücken und Kompatibilitätsproblemen führen. Dasselbe Problem weist auch **MedScape**® auf. **PGXPerts**® bietet die Druckfunktion vollständig an.

Für eine gute Usability ist es wichtig, dass Anwendungen „eye-candy“ sind, also optisch ansprechend wirken. Wenig ansprechende Gestaltung wirkt sich negativ auf die Usability aus (67). Passende Schriftgröße ist ebenso entscheidend, wie die Möglichkeit diese anzupassen. Einerseits zur Barrierefreiheit, andererseits jedoch auch zur Anpassung an verschiedene Geräte ist dies notwendig. So ist es zum Beispiel nicht sinnvoll Apps auf 10 Zoll Tablets relativ gleich groß anzuzeigen wie auf 4 Zoll Mobilgeräten.

In der Chronischen Gruppe ist die Skalierbarkeit generell an die Browserfunktionen gekoppelt, was wiederum zu Inkompatibilitäten führen kann. In der Akutgruppe zeigt **Lexicomp**® eine völlige, stufenfreie Skalierbarkeit. **Arznei Aktuell**® kann nur wenige Skalierungsstufen anbieten. In der Akutgruppe ist ein Bildschirm voller Informationen auf geringem Raum das Hauptproblem. Verständlicherweise ist es besonders schwierig die Informationen auf kleinen Displays zu projizieren. Die Apps **Diagnosia**® und **PGXPerts**® zeigen sich hierbei außerordentlich ansprechend.

Die Chronische Gruppe weist oftmals unübersichtliche Darstellungen auf. Die große Stärke der Webansicht von **MediQ.ch**® ist sicherlich die unvergleichbare Menge an

Informationen. Es fällt jedoch schwer relevante Informationen aus dieser Menge herauszulesen. Die ansprechendsten grafischen Interfaces zeigt **Diagnosia Enterprise®**. Barrierefreiheit inkludiert auch Berücksichtigung der Muttersprache von medizinischem Personal. Eine Umstellung auf andere Sprachen ist eine wichtige Funktionalität.

Kein getestetes Tool bietet Spracheinstellungen auf User- oder Systemebene an.

Dieser Umstand stellt einen Bedarf für weitere Updates und Entwicklungen dar.

Mobile Apps sollen insbesondere im Akutschmerzsetting als Unterstützung dienen. Nun kann es in der Präklinik durchaus zu Einsätzen in Gebieten ohne Internetempfang kommen. In solchen Situationen ist eine App ohne Offlinefunktionalität nicht verwendbar. Die chronische Gruppe benötigt diese Funktionalität nicht und kann diese auf Grund der verwendeten Technologie nicht anbieten. Zumindest eine Intranetverbindung muss bei Enterprise-Lösungen immer bestehen. In der Akutgruppe wird völlige Offline-Funktionalität in den folgenden Apps angeboten: **MedScape®**, **Diagnosia®**, **Arnei Aktuell®**, **Pocket Pharmacist®** und **Micromedex Drug interact®**. Es kann kein qualitativer Unterschied zwischen den genannten Funktionen gefunden werden. Auf etwaigen Speicherverbrauch wird im heutigen Zeitalter der 64GB und 128GB Mobilgeräten keinen Wert gelegt.

Overall Score

Der Gesamtscore inkludiert alle Eigenschaften der Tools. Es soll damit die Gesamtheit der Parameter der Apps dargestellt werden. Hierbei bleibt der Fokus auf Mobilität und Funktionalität. Angebotene Hintergrundinformationen zu den Interaktionen zeigen sich hierbei als nützlich. Dazu bieten viele Tools umfangreiche Informationen an, insbesondere die Webansicht von **MediQ.ch®** kann mit Pathways und tiefem Detailwissen punkten. Die Webansicht von **MedScape®**, sowie die Apps von **MediQ.ch®** und **Micromedex Drug interact®** bieten keine weiteren Informationen an und sollten überarbeitet werden.

Wie im Kapitel 6 erörtert, ist das Wissen über Häufigkeit und Grading der Interaktion von entscheidender Bedeutung. Hierzu zeigt lediglich der **Austria Codex** keine Information. In der Akutschmerzgruppe bieten nur **Diagnosia®**, **Pocket Pharmacist®** und **Drugs.com®** Informationen zur Häufigkeit an.

Die Testung der Genauigkeit dieser Angaben war nicht Inhalt dieser Arbeit. Roblek et al. (68) haben bei ähnlicher Software große Unterschiede zwischen klinischer Relevanz und Alarmierung durch die Tools festgestellt. Auch Muhič et al. (69) sahen eine geringe Sensitivität und Spezifität.

Brisant ist hierbei, dass unser getestetes **Lexicomp®** inkludiert wurde. Ebenfalls problematisch zeigt sich die heterogene Risikoeinstufung unterschiedlicher Systeme (70). Dies inkludiert auch hier getestete Apps. So zeigte **Medscape®** bereits signifikante Unterschiede zu einem anderen Tool (71).

Zu geringe Spezifität führt zu häufigen Warnungen. Diese können zu Benutzerverdrossenheit führen. 49% - 96% der Warnungen wurden 2006 in solchen Systemen ignoriert (72). Es wurden bereits Versuche unternommen, ähnliche Systeme benutzerfreundlicher zu gestalten (73). Ziel war die Reduktion der Fehlalarme. Dabei wurde ein Benutzer-zentriertes Design verwendet. Die Warnungen wurden damit generell als hilfreicher angesehen. Die Autoren empfehlen für Interaktionssysteme die Einhaltung von ISO 9241-210 (aktuell ISO 9241-210:2019).

Eine weitere Evaluierung der Daten zu Grading und Häufigkeit sind zukünftig notwendig, um die Tools zu verbessern.

Die Aktualität der Daten ist die große Stärke von Softwareprodukten gegenüber anderen Möglichkeiten. Diese kann durch eine hohe Updatefrequenz erreicht werden. Hierbei zeigen sich **alle inkludierten Tools als ausreichend aktuell**.

Hohe Kosten führen üblicherweise zu geringerer Nutzerzahl. Damit soll ein adäquater Kostenrahmen nicht überschritten werden. Akuttools sind oft zu geringen Preisen oder sogar kostenlos verwendbar.

Ausnahmen stellen hierbei **MediQ.ch®** (App + Webanwendung) mit Preisen bis zu 1.030 € pro Jahr, und **PGXPerts®** mit 119,99 € je Quartal dar. Da Akutanwendungen eher für Einzelpersonen gedacht sind, sind solche Preise nicht vertretbar. Die einzige Enterpriselösung im Vergleich, **Diagnosia®**, zeigt einen skalierten Preis je Bett. Wie andere Enterpriselösungen müssen solche Anschaffungen gut überlegt und vorbereitet werden. Die realen Kosten berechnen sich im echten System nicht nur aus den jährlichen Kosten, sondern initial besonders aus den Kosten der Integration, Testung, Schulung etc.

9.2 Stärken und Limitationen

Eine große Limitation dieser Arbeit stellt der begrenzte Zugriff zu den einzelnen Tools dar. Gewisse Erfahrung mit dem Umfang von z.B. SAP® war bereits im Vorfeld möglich zu gewinnen. Da es sich jedoch um kommerzielle Produkte handelt, konnten nicht alle dieser Möglichkeiten auf alle etwaigen alltäglichen Anwendungsfelder getestet werden. Dazu sollten im späteren Verlauf andere Studien erfolgen, welche die Programme noch genauer vergleicht und evtl. mit Feldversuchen die Verwendung testet.

Dieses Vorgehen wäre auch im Zuge dieser Arbeit möglich gewesen, wurde jedoch auf Grund der Begrenztheit von Ressourcen (insbesondere der zeitlichen Komponente) verworfen.

Es konnte mit den verwendeten Suchmaschinen und Kriterien nur eine sehr kleine Zahl an Datensätzen generiert werden. Dabei wurden zwar deutsch- und englischsprachige Ergebnisse inkludiert, jedoch konnten andere Sprachen nicht inkludiert werden.

Auch war es, auf Grund der Begrenztheit des Zugriffes, nötig auf öffentlichen Informationen der Hersteller zurückzugreifen. Dies basiert auch auf der Tatsache, dass nur sehr wenige Datensätze in PubMed zu finden waren.

Nicht jedes Tool konnte zum gewünschten Grad getestet werden, da zum einen Teil zeitlich limitierte Testzugänge verfügbar waren; zum anderen Teil, da manche Tools länderspezifisch gesperrt sind und damit nicht alle Arzneyspezialitäten aus Österreich inkludiert waren. Bei letzt-erwähnten Tools, war der Test zum Teil nur sehr knapp und mit viel technischem Aufwand möglich. Wenn gar kein Test möglich war, konnte die Analyse nur per öffentlich-zugänglichen Informationen und Abbildungen erfolgen, welche dann mit dem zuvor aufgebauten Erfahrungswert aus den anderen Tools verglichen wurde. Diese Testung sollte in weiterführenden Studien stattfinden.

Die verwendeten Kriterien, welche die Scores bilden sollten in weiterführenden Tests evaluiert und etwaig erweitert werden.

9.3 Conclusio

Im Zuge dieser Studie konnten – entgegen der Ausgangshypothese – zahlreiche Tools gefunden und analysiert werden. Auch wurde der Großteil der gefundenen Tools inkludiert, da sie den Inklusionskriterien entsprachen. Es zeigte sich, dass es bis dato keinen derartigen Vergleich im deutsch- bzw. angloamerikanischen Raum gibt.

Durch Einbeziehung von Erfahrungswerten, Erstellung von Use-Cases, sowie der strukturierten Suche in den gängigen medizinischen Datenbanken und schließlich

kommerziellen Suchmaschinen, konnten nicht wenige sehr potente Tools gefunden werden. In beiden Testgruppen der Tools gibt es eine breite Schwankung an Stärken und Schwächen. Insgesamt zeigt die Akutschmerzgruppe eine bessere Usability und eine mobilere Verwendung, wobei die Tools der chronischen Schmerztherapie besonders für den Betrieb im stationären Setting oder in Ambulanzen geeignet sind.

Auch zeigten sich teilweise fragliche Verkaufs-Policies der diversen Hersteller, da diese Tools zum Teil zu unverständlich hohen Preisen angeboten werden. Diese Policy sollte überdacht werden, da diese Tools keine Nischenprodukte darstellen, sondern eher im Massenmarkt angesiedelt werden sollte. Diese Überlegungen wurden selektierten Herstellern bereits im Zuge der Präsentation dieser Arbeit vor Fachpublikum nahegelegt.

Trotz der sorgfältigen, mehrfachen Wiederholung der Suchanfragen können die Autoren keine Vollständigkeit garantieren. Die Analyse und Auswertung erfolgte durch 1 Reviewer, um interpersonelle Bewertungsbias zu vermeiden. Die Bewertungskriterien wurden so gewählt, wie es für die Verwendbarkeit der App für uns als sinnvoll erscheint. Da es noch keine Vorstudien gab, wurden diese Kriterien sorgfältig neu definiert. In so einem schnell wachsenden Areal ist dieser Vergleich natürlichen Entwicklungen unterworfen. Welche Funktionalitäten die verglichenen Apps in Zukunft entwickeln, kann von unserer Seite naturgemäß nicht abgeschätzt werden. Es sind weitere Studien zur Beobachtung der Veränderung der Apps notwendig. Dies zeigt sich bereits im Laufe dieser Arbeit, insbesondere im Zuge der Reevaluierungsphase, da eine deutliche Entwicklung der Marktsituation, sowie Weiterentwicklung der Apps sichtbar wurde.

Von einer weiteren Entwicklung der Apps ist auszugehen, was jedoch auch dringend notwendig ist. Zusätzlich dazu ist es allerdings wichtig auch andere Faktoren zu behandeln. Um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten, sollte eine Vereinheitlichung der Risikoklassifizierungen durchgeführt werden. Ebenfalls muss ein Bewusstsein für solche Interaktionen bei medizinischem Personal geschaffen werden.

Ein weiterer Ansatz ist die eigene Entwicklung neuer Systeme. Dabei ist es notwendig Benutzerverhalten zu studieren und damit die Apps zu verbessern. So wurden bereits Gesundheits-Apps von Beginn der Entwicklung an mit den späteren Usern gemeinsam gestaltet (74). Zukünftig könnten ähnliche Tools als Expertensysteme medizinischem Personal profunde Informationen und Empfehlungen anbieten.

Ich bin der Auffassung, dass die konsequente Verwendung dieser Tools einerseits die Patientensicherheit erhöhen und andererseits eine Hilfe für die behandelnden Ärzte, Interaktionen vorzusehen bzw. zu vermeiden, darstellen könnte. Durch diese erhöhte Behaltlersicherheit, hoffen wir auf eine konsequentere Analgesie und der damit verbundenen erhöhten Patientenzufriedenheit, gesteigerten Lebensqualität, aber auch auf positive marktwirtschaftliche Konsequenzen wie Steigerung der Arbeitskraft, Reduktion von Krankenstandstagen, stationären Aufenthalten, sowie schmerzbedingter Invaliditäten.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Maier C, Nestler N, Richter H, Hardinghaus W, Pogatzki-Zahn E, Zenz M, et al. The quality of pain management in German hospitals. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(36):607-14.
2. Johannes CB, Le TK, Zhou X, Johnston JA, Dworkin RH. The prevalence of chronic pain in United States adults: results of an Internet-based survey. *J Pain*. 2010;11(11):1230-9.
3. Simon LS. RELIEVING PAIN IN AMERICA: A BLUEPRINT FOR TRANSFORMING PREVENTION, CARE, EDUCATION, AND RESEARCH. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*. 2012;26(2):197-8.
4. Fayaz A, Croft P, Langford RM, Donaldson LJ, Jones GT. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open*. 2016;6(6):e010364.
5. Courtney CA, Fernandez-de-Las-Penas C, Bond S. Mechanisms of chronic pain - key considerations for appropriate physical therapy management. *J Man Manip Ther*. 2017;25(3):118-27.
6. Wetzell C, Hu J, Riethmacher D, Benckendorff A, Harder L, Eilers A, et al. A stomatin-domain protein essential for touch sensation in the mouse. *Nature*. 2007;445(7124):206-9.
7. WorldHealthOrganisation. Cancer pain relief 1986 [Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43944>].
8. Überall MA. DGS-Praxisleitlinie Tumorbedingte Durchbruchschmerzen Deutschland, Oberursel: Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin; 2013 [Version 2.0:]
9. Jaksch W. LR. Positionspapier zum Einsatz von Opioiden bei tumor- und nicht-tumorbedingten Schmerzen. *SCHMERZNACHRICHTEN Zeitschrift der Österreichischen Schmerzgesellschaft*. 2015.
10. Carlson CL. Effectiveness of the World Health Organization cancer pain relief guidelines: an integrative review. *Journal of pain research*. 2016;9:515-34.
11. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician*. 2010;56(6):514-e205.
12. Aktories K, HFB, Starke K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. München: Elsevier GmbH; 2013.
13. Kawabata A. Prostaglandin E2 and pain--an update. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2011;34(8):1170-3.
14. Park JY, Pillinger MH, Abramson SB. Prostaglandin E2 synthesis and secretion: the role of PGE2 synthases. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2006;119(3):229-40.
15. Kelton JG, Blajchman MA. Prostaglandin I2 (prostacyclin). *Canadian Medical Association journal*. 1980;122(2):175-9.
16. Smith JB, Araki H, Lefer AM. Thromboxane A2, prostacyclin and aspirin: effects on vascular tone and platelet aggregation. *Circulation*. 1980;62(6 Pt 2):V19-25.
17. Moncada S, Vane JR. The role of prostacyclin in vascular tissue. *Federation proceedings*. 1979;38(1):66-71.
18. Crofford LJ. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. *The Journal of rheumatology Supplement*. 1997;49:15-9.
19. Seideman P, von Arbin M. Cerebral blood flow and indomethacin drug levels in subjects with and without central nervous side effects. *British journal of clinical pharmacology*. 1991;31(4):429-32.
20. Jozwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta poloniae pharmaceutica*. 2014;71(1):11-23.

21. Hinz B, Brune K. Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: is there a cause for concern? *Ann Rheum Dis.* 2012;71(1):20-5.
22. Jasięcka A, Maslanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Polish journal of veterinary sciences.* 2014;17(1):207-14.
23. Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(5):459-77.
24. Kötter T, da Costa BR, Fässler M, Blozik E, Linde K, Jüni P, et al. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PloS one.* 2015;10(4):e0122918-e.
25. Bravo L, Mico JA, Berrocoso E. Discovery and development of tramadol for the treatment of pain. *Expert opinion on drug discovery.* 2017;12(12):1281-91.
26. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. *Pain Physician.* 2015;18(4):395-400.
27. Miotto K, Cho AK, Khalil MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R. Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. *Anesth Analg.* 2017;124(1):44-51.
28. Fischer B, Gooch J, Goldman B, Kurdyak P, Rehm J. Non-medical prescription opioid use, prescription opioid-related harms and public health in Canada: an update 5 years later. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique.* 2014;105(2):e146-9.
29. Cicero TJ, Ellis MS. The prescription opioid epidemic: a review of qualitative studies on the progression from initial use to abuse. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(3):259-69.
30. Beer B, Rabl W, Libiseller K, Giacomuzzi S, Riemer Y, Pavlic M. [Impact of slow-release oral morphine on drug abusing habits in Austria]. *Neuropsychiatrie : Klinik, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation : Organ der Gesellschaft Osterreichischer Nervenärzte und Psychiater.* 2010;24(2):108-17.
31. Coplan PM, Sessler NE, Harikrishnan V, Singh R, Perkel C. Comparison of abuse, suspected suicidal intent, and fatalities related to the 7-day buprenorphine transdermal patch versus other opioid analgesics in the National Poison Data System. *Postgrad Med.* 2017;129(1):55-61.
32. Büttner J, Meier G. 7 Lokalanästhetika. 2011. In: *Periphere Regionalanästhesie [Internet].* Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2011. Memorix AINS. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-67767>.
33. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. *Journal of clinical pharmacology.* 2012;52(1):6-17.
34. Haywood A, Good P, Khan S, Leupp A, Jenkins-Marsh S, Rickett K, et al. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(4):Cd010756.
35. Carr AC, McCall C. The role of vitamin C in the treatment of pain: new insights. *Journal of translational medicine.* 2017;15(1):77.
36. Likar R. Schmerztherapie. Fresenius Kabi Austria GmbH; 2017. p. 212.
37. Perrot S, Javier R-M, Marty M, Le Jeunne C, Laroche F, the CEDR FRS, Pain Study Section. Is there any evidence to support the use of anti-depressants in painful rheumatological conditions? Systematic review of pharmacological and clinical studies. *Rheumatology.* 2008;47(8):1117-23.
38. Keuerleber S, Sauermann R. [Polypharmacy--activities of the social insurance in Austria]. *Wien Med Wochenschr.* 2016;166(5-6):173-8.
39. Gosch M, Bohmdorfer B, Benvenuti-Falger U, Dovjak P, Iglseder B, Lechleitner M, et al. [Polypharmacy and pain treatment]. *Wien Med Wochenschr.* 2010;160(11-12):286-92.

40. Viola M, Quaratino D, Gaeta F, Rumi G, Caruso C, Romano A. Cross-reactive reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Current pharmaceutical design*. 2008;14(27):2826-32.
41. Lechleitner M. Arzneimittelinteraktionen. *Wiener klinische Wochenschrift Education*. 2010;5(1):1-8.
42. Guengerich FP. Cytochrome p450 and chemical toxicology. *Chemical research in toxicology*. 2008;21(1):70-83.
43. Meek IL, Van de Laar MAFJ, E Vonkeman H. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Overview of Cardiovascular Risks. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(7):2146-62.
44. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging and disease*. 2018;9(1):143-50.
45. Ramirez L, Cros J, Marin B, Boulogne P, Bergeron A, de Lafont GE, et al. Analgesic interaction between ondansetron and acetaminophen after tonsillectomy in children: the Paratron randomized, controlled trial. *Eur J Pain*. 2015;19(5):661-8.
46. Subedi M, Bajaj S, Kumar MS, Yc M. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2019;111:443-51.
47. Hobl EL, Reiter B, Schoergenhofer C, Schwameis M, Derhaschnig U, Lang IM, et al. Morphine interaction with prasugrel: a double-blind, cross-over trial in healthy volunteers. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2016;105(4):349-55.
48. *Arzneispezialitäten_Übersicht_2018: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen; 2019 [updated 01.01.2019. Available from: https://www.basg.gv.at/index.php?eID=tx_nawsecuredl&u=0&g=0&t=0&hash=4c8a1f72f53204ed2f84a37cf59d0cd1fe7dc4e1&file=fileadmin/redakteure/A/News_Center/Arzneispezialit%C3%A4ten_%C3%9Cbersicht_2018.pdf*
49. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Archives of internal medicine*. 1991;151(9):1825-32.
50. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2008;46(2):72-83.
51. Zakrzewski-Jakubiak H, Doan J, Lamoureux P, Singh D, Turgeon J, Tannenbaum C. Detection and prevention of drug-drug interactions in the hospitalized elderly: utility of new cytochrome p450-based software. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2011;9(6):461-70.
52. Tannenbaum C, Sheehan NL. Understanding and preventing drug-drug and drug-gene interactions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;7(4):533-44.
53. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Archives of internal medicine*. 1997;157(14):1531-6.
54. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Archives of internal medicine*. 2003;163(22):2716-24.
55. Pessoa TL, Clemente Junior WS, Costa TXD, Bezerra P, Martins RR. Drug interactions in maternal intensive care: prevalence, risk factors, and potential risk medications. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*. 2019;17(3):eAO4521.

56. Hansten P. D. HJR. Top 100 Drug Interactions 2018: A Guide to Patient Management. 1 edition ed: CreateSpace Independent Publishing Platform; 2018 January 30, 2018.
57. Hines LE, Malone DC, Murphy JE. Recommendations for generating, evaluating, and implementing drug-drug interaction evidence. *Pharmacotherapy*. 2012;32(4):304-13.
58. Malone DC, Abarca J, Hansten PD, Grizzle AJ, Armstrong EP, Van Bergen RC, et al. Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interactions. *Journal of the American Pharmacists Association : JAPhA*. 2004;44(2):142-51.
59. Jankel CA, Fitterman LK. Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions. *Drug safety*. 1993;9(1):51-9.
60. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, Visser LE, Leufkens HG, Stricker BH. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2007;16(6):641-51.
61. Bottiger Y, Laine K, Andersson ML, Korhonen T, Molin B, Ovesjo ML, et al. SFINX-a drug-drug interaction database designed for clinical decision support systems. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(6):627-33.
62. Andersson ML, Bottiger Y, Lindh JD, Wettermark B, Eiermann B. Impact of the drug-drug interaction database SFINX on prevalence of potentially serious drug-drug interactions in primary health care. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):565-71.
63. Day RO, Snowden L, McLachlan AJ. Life-threatening drug interactions: what the physician needs to know. *Internal medicine journal*. 2017;47(5):501-12.
64. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Medicine*. 2009;6(7):e1000097.
65. Stoyanov SR, Hides L, Kavanagh DJ, Zelenko O, Tjondronegoro D, Mani M. Mobile app rating scale: a new tool for assessing the quality of health mobile apps. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2015;3(1):e27.
66. Kim BY, Sharafoddini A, Tran N, Wen EY, Lee J. Consumer Mobile Apps for Potential Drug-Drug Interaction Check: Systematic Review and Content Analysis Using the Mobile App Rating Scale (MARS). *JMIR Mhealth Uhealth*. 2018;6(3):e74.
67. Milward J, Deluca P, Drummond C, Watson R, Dunne J, Kimergard A. Usability Testing of the BRANCH Smartphone App Designed to Reduce Harmful Drinking in Young Adults. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2017;5(8):e109.
68. Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(2):131-42.
69. Muhic N, Mrhar A, Brvar M. Comparative analysis of three drug-drug interaction screening systems against probable clinically relevant drug-drug interactions: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(7):875-82.
70. Somogyi-Vegh A, Ludanyi Z, Erdos A, Botz L. Countrywide prevalence of critical drug interactions in Hungarian outpatients: a retrospective analysis of pharmacy dispensing data. *BMC pharmacology & toxicology*. 2019;20(1):36.
71. Kannan B, Nagella AB, Sathia Prabhu A, Sasidharan GM, Ramesh AS, Madhugiri V. Incidence of Potential Drug-Drug Interactions in a Limited and Stereotyped Prescription Setting - Comparison of Two Free Online Pharmacopoeias. *Cureus*. 2016;8(11):e886-e.
72. van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc*. 2006;13(2):138-47.
73. Luna DR, Rizzato Lede DA, Otero CM, Risk MR, Gonzalez Bernaldo de Quiros F. User-centered design improves the usability of drug-drug interaction alerts: Experimental comparison of interfaces. *Journal of biomedical informatics*. 2017;66:204-13.

74. Cai RA, Beste D, Chaplin H, Varakliotis S, Suffield L, Josephs F, et al. Developing and Evaluating JIApp: Acceptability and Usability of a Smartphone App System to Improve Self-Management in Young People With Juvenile Idiopathic Arthritis. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2017;5(8):e121.

ANHANG

PRISMA Checklist Version 2009 (64):

Section/topic	#	Checklist item
TITLE		
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.
ABSTRACT		
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.
INTRODUCTION		
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).
METHODS		
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.
Section/topic	#	Checklist item

Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.
RESULTS		
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).
DISCUSSION		
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.
FUNDING		
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

Diese Diplomarbeit wurde als Publikation eingereicht.