

Apothekerin Sylvia C. Postel, Prof. Dr. med. Stefanie M. Bode-Böger
 Institut für Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

„Erfassung von Aspekten der Arzneimittelsicherheit in der Apotheke – Fakt oder Fiktion?“

Abstract: Recent changes in the German health care system extend to pharmacies and require a reevaluation on their competencies. These should be based on the various control functions and services regarding drug safety. The documentation of drug related problems in the pharmacy setting was neglected in the past resulting in a current lack of usable data in Germany. In context, the recognition of drug interactions that can lead to clinically relevant adverse drug events has attracted attention lately. This article describes the pharmacy services and and overviewes relevant types of drug-drug and drug-food interactions. In conclusion, by controlling prescriptions and recognizing drug interactions pharmacists can make an important contribution to the safety and quality of their patient's pharmacotherapy.

Abstrakt: Nach entscheidenden Umstrukturierungen im Gesundheitswesen gilt es nun, die Kompetenzen der Apotheke neu zu definieren. Diese sollten in vielfältigen Kontrollfunktionen und Dienstleistungen im Sinne der Arzneimittelsicherheit verankert sein. Die Dokumentation von Aspekten der Arzneimittelsicherheit wurde allerdings bisher vernachlässigt und somit fehlen verwertbare Daten. Zunehmende Bedeutung gewinnt die Erkennung von Arzneimittel-Interaktionen, welche zu relevanten unerwünschten Wirkungen führen können. Der Artikel fasst die wichtigsten Tätigkeiten der Apotheken rund um die Arzneimittelsicherheit zusammen und beleuchtet in einem zweiten Teil das komplexe Gebiet der Interaktionen.

Eine optimale Pharmakotherapie kann nur gewährleistet werden, wenn die Qualität in den vier Bereichen *Arzneimittelherstellung, Verordnung, Abgabe* und *Anwendung* gesichert ist. Die Apotheke, bei der als Abgabeort von Arzneimitteln alle Fäden zusammenlaufen, kann einen entscheidenden Beitrag zur Qualitätssicherung und -verbesserung leisten und wichtige Kontrollfunktionen zum Schutz der Verbraucher ausüben.

Fakt ist, dass viele solcher Dienstleistungen, z.B. die Überprüfung von Fertigarzneimitteln, schon lange zur alltäglichen Praxis gehören. Die aktuellen Fernsehberichte zu Testkäufen in Apotheken zeigen allerdings, dass nicht jede Apotheke ihre Pflichten zur Arzneimittelberatung kompetent erfüllt.

Teil 1

Zunächst müssen die Kernaufgaben der Apotheke auf dem Gebiet der Arzneimittelsicherheit definiert werden. Abb.1 soll die zentrale Position zwischen Arzneimittelhersteller, Arzt und Patient verdeutlichen. Vor der endgültigen Abgabe eines Medikaments an den Patienten obliegt es dem Apothekenpersonal, die Qualität des Produkts zu kontrollieren, die Plausibilität der Verordnung nachzuvollziehen und durch eine kompetente Beratung eine korrekte und sichere Anwendung durch den Patienten zu erreichen. Jedem Mitarbeiter einer öffentlichen Apotheke ist klar, wie breit gefächert die damit zusammenhängenden Probleme sein können. Sie reichen von Fehlern auf Rezeptebene bis zu skurrilen Falschanwendungen durch den Patienten.

Arzneimittelqualität

Die in der Apotheke eintreffenden Fertigarzneimittel werden regelmäßig auf Produktions- und Verpackungsfehler hin untersucht. Meldungen von Mängeln können zu Chargenrückrufen oder sogar zur Aufdeckung von Fälschungen führen. Der Vertriebsweg über die Apotheke ist somit für den Verbraucher besonders sicher. Des weiteren gehört die Eingangsprüfung aller eingekauften Ausgangsstoffe für die Rezeptur und aller Chemikalien zur täglichen Routine. Individualrezepturen werden auf ihre Unbedenklichkeit und Plausibilität geprüft und durch Fachpersonal angefertigt (1). Einen geeigneten Ausgangspunkt zur Prüfung stellt die NRF-Checkliste Rezeptur dar (2) (Abb. 2).

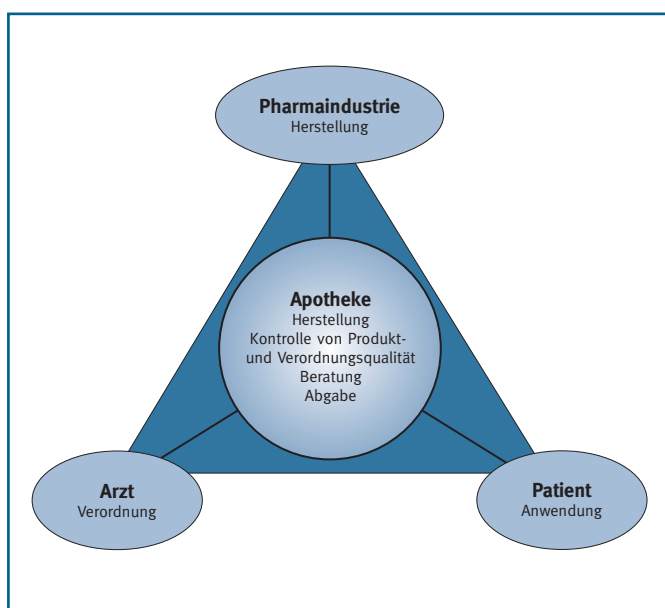


Abbildung 1:
 Zentrale Rolle der Apotheke für die Arzneimittelsicherheit.

Arzneimittelqualität

- Überprüfung von Fertigarzneimitteln
- Eingangsprüfung von Chemikalien und Substanzen für die Rezeptur
- Rezeptur und Defektur durch Fachpersonal nach geregelten Arbeitsabläufen
- Dokumentationssystem für spezielle Produkte (z.B. Blutprodukte)
- Meldung von Produktmängeln
- Keine Abgabe bedenklicher Arzneimittel und keine Anfertigung bedenklicher Rezepturen

Abbildung 2: Apothekenleistungen für die Arzneimittelqualität.

Verordnungsqualität

Die Auswahl des geeigneten Arzneimittels nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft (evidence-based therapy) obliegt dem behandelnden Arzt. Auf dieser Ebene können allerdings Irrtümer oder Fehler passieren, die erst in der Apotheke zu Tage treten (Abb. 3). Beispielsweise kann es in der Arztpraxis zu Verwechslungen kommen, so dass einem Patienten versehentlich das falsche Rezept ausgehändigt bzw. das falsche Medikament oder die falsche Stärke verordnet wird. Vermeidbare Fehler, wie die Namensverwechslung eines Präparates, können schlimme Folgen nach sich ziehen und sind nicht immer offensichtlich. Daher sollte jedes Rezept kritisch geprüft werden.

Andererseits können sich im Gespräch mit dem Apothekenpersonal für die Therapie entscheidende neue Aspekte ergeben, wenn der Patient dem Arzt aus Unwissenheit wichtige Informationen verschwiegen hat. Als Beispiel seien hier verschwiegene Allergien, Schwangerschaft/Stillzeit oder Begleiterkrankungen genannt, wodurch sich eine Kontraindikation für die Verordnung ergibt. Solche Vorfälle sind sicher nicht alltäglich, aber von besonderer klinischer Relevanz.

Ist ein Patient bei mehreren Ärzten in Behandlung oder nimmt er zusätzlich Präparate im Rahmen der Selbstmedikation ein, können erst in der Apotheke Doppelverordnungen, unsinnige Arzneimittelkombinationen, Interaktionen oder Kontraindikationen erfasst werden.

Die Kontrolle des Rezepts auf Plausibilität, Interaktionen und Kontraindikationen hat allerdings Grenzen, mit denen man im Apothekenalltag ständig konfrontiert wird. Viele arzneimittelbezogenen Probleme liegen klar auf der Hand und sind ganz offensichtlich vermeidbar. In der Apotheke sind aber kaum nähere Informationen über den Gesundheitszustand des Kunden, wie genaue Diagnosen, Therapieziele etc. bekannt. Es ist z.B. nur sehr bedingt möglich, die

Überprüfen des Rezeptes in der Apotheke

Erkennung von Fehlern auf Rezeptebene

- Verwechslungen von Patienten
- Falsches Medikament, falsche Darreichungsform, falsche Packungsgröße oder Stärke/Dosierung
- Doppelverordnungen durch mehrere Ärzte

Bekanntwerden von neuen, therapeutisch relevanten Informationen im Beratungsgespräch

- Selbstmedikation (-> Interaktionen)
- Allergien, Begleiterkrankungen, Schwangerschaft/Stillzeit (-> Kontraindikationen)
- Non-Compliance/Fehlanwendung

Abbildung 3: Apothekenleistungen für die Verordnungsqualität.

klinische Relevanz einer Interaktion einzuschätzen. Im zweiten Teil dieses Artikels soll daher ein Überblick über die Arten von Interaktionen mit relevanten Beispielen gegeben werden. Vorweggenommen sei an dieser Stelle, dass auch bei unsicherer Datenlage in der Apotheke eine Kommunikation mit dem Arzt in jedem Fall sinnvoll ist. Denn auch im niedergelassenen medizinischen Bereich bestehen Erfahrungen zufolge Defizite bezüglich der Kenntnis von Wechselwirkungen.

Eine aktuelle niederländische Studie zeigt, dass die von Pharmazeuten angeregten Änderungen bei Verschreibungsfehlern einen positiven Effekt auf die Qualität der Pharmakotherapie erzielten (3). Vergleichbare deutsche Literaturquellen gibt es bisher nicht.

Abgabequalität

In der Apotheke werden Medikamente durch qualifiziertes pharmazeutisches Personal an den Kunden übergeben. Während der Abgabe von Arzneimitteln in der Apotheke können ebenfalls Fehler auftreten, wenn z.B. ein falsches Präparat, die falsche Packungsgröße oder Stärke ausgehändigt wird. Durch interne Kontrollmechanismen müssen solche Zwischenfälle, die schwer wiegende Folgen für den Patienten haben können, unbedingt vermieden werden. Für Blutprodukte oder Betäubungsmittel bestehen besondere Dokumentationsvorschriften, um gegebenenfalls eine Rückverfolgung zu ermöglichen.

Anwendungsqualität

Die Anwendung des Arzneimittels erfolgt in der Regel durch den Patienten selbst. In der Arztpraxis bzw. der Apotheke müssen ihm die genauen Einnahmевorschriften und alle wichtigen Hinweise zum korrekten Gebrauch erläutert werden. Die Apotheke hat dabei die Möglichkeit, zusätzliche Tipps zu geben oder Hilfsmittel, die die Anwendung erleichtern, zu empfehlen. Möglicherweise ist ein Therapieversagen oder eine Non-Compliance auf einen Anwendungsfehler oder die Wahl einer ungeeigneten Darreichungsform zurückzuführen.

Weitere Leistungen der Apotheke

- **Optimierung der Anwendungsqualität**
 - Überprüfung der Kenntnis von Einnahmehinweisen, insbesondere bei Erstmedikation
 - Empfehlung von Hilfsmitteln (Tablettenteiler, etc.)
 - Informationen des Arztes über alternative Darreichungsformen bei offensichtlichen Anwendungsproblemen
- **Beratung bei der Selbstmedikation**
 - Grenzen erkennen und dem Patienten verdeutlichen
 - Interaktionen mit der Dauermedikation beachten
- **Beratung und Medikamentenabgabe erfolgt durch Fachpersonal**
- **Rücknahme von Altarzneimitteln**

Abbildung 4: Weitere Apothekenleistungen für die Arzneimittelsicherheit.

... und viele weitere Dienstleistungen

Es liegen noch weitere Leistungen rund um die Arzneimittelsicherheit auf der Hand. Dazu gehört die Beratung im Rahmen der Selbstmedikation bzw. bei Erwerb von Chemikalien, Schädlingsbekämpfung- bzw. Pflanzenschutzmitteln oder die Rücknahme von Altarzneimitteln.

Datenerfassung

In welcher Form und in welchem Umfang die Dokumentation der Beratungstätigkeit sowie der erkannten Probleme wie Interak-

tionen erfolgen kann und darf, wird derzeit sicher allorts rege diskutiert. Die Grundvoraussetzungen sind in den Apotheken bereits vorhanden. So kann ein Risiko- bzw. Interaktionscheck mit den vorhandenen Datenbanken erfolgen, und es besteht auch die Möglichkeit, die Dokumentation von Interventionen und Beratungstätigkeiten in das Kundenbetreuungssystem zu integrieren. Besonders sinnvoll ist die Dokumentation bei Stammkunden (Stichwort: Hausapothekenmodell), da hierbei umfangreichere Informationen zur Therapie/Medikation vorhanden sind und eine Entwicklung verfolgt werden kann.

Die Apothekerkammer Sachsen-Anhalt hat im Rahmen eines Pilotprojektes zur Arzneimittelsicherheit einen „Meldebogen zur Erfassung von eingeleiteten Maßnahmen bei erkannten Produkt-Risiken“ entworfen (4). Dieser ersetzt nicht den AMK-Meldebogen bei Nebenwirkungen und Produktmängeln, sondern dient vielmehr der Dokumentation besonders schwer wiegender Beratungsfälle mit Schwerpunkten wie Wechselwirkungen oder Compliance. Für weniger relevante Rezept-Probleme, u.a. Formfehler, gibt es einen separaten Sammeldokumentationsbogen.

Mit der Auswertung so erhaltener Daten können endlich bisher unbeantwortete Fragen geklärt werden: Wie häufig ist eine Rücksprache mit dem Arzt notwendig? Welche schwer wiegenden Interaktionen treten auf? Wie häufig sind Formfehler, falsche Wirkstärken oder Packungsgrößen? Entscheidend ist hier die sachliche Diskussion mit dem behandelnden Arzt.

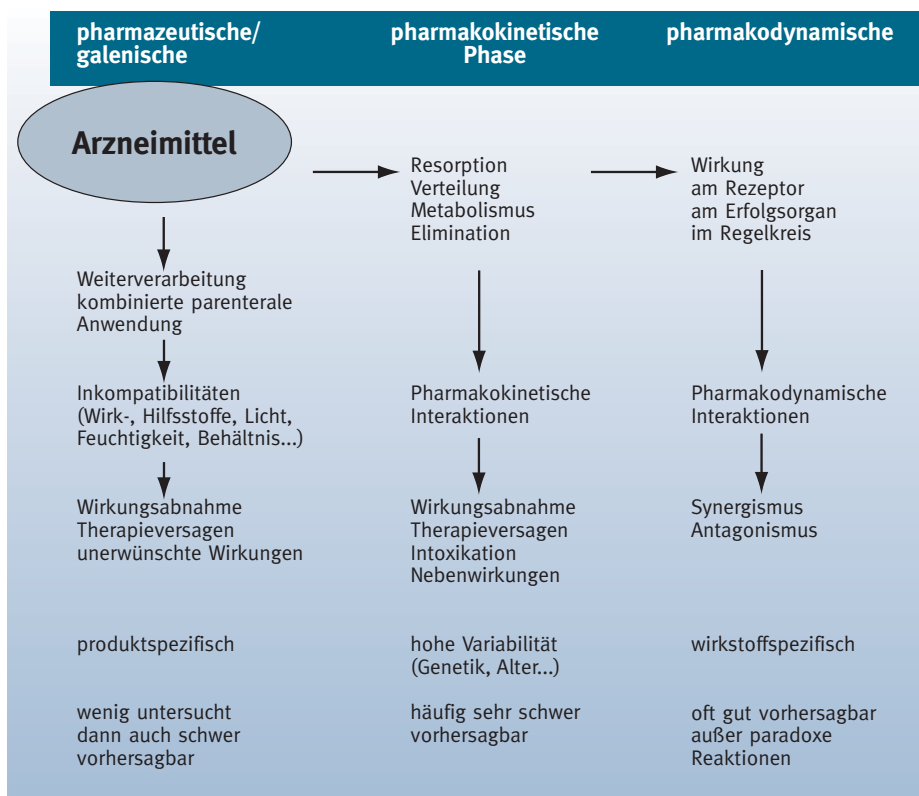
Teil 2

Ausgehend von einer eher produktorientierten Arzneimittelabgabe rückt immer mehr der „Patient“ in das Blickfeld der Apotheken. Wird aufgrund der Praxisgebühr die Apotheke vermehrt vor dem Arzt aufgesucht, steigt damit auch die Verantwortung. Dies verlangt intensivere Fortbildung im klinischen-pharmakologischen Bereich. Dazu gehört auch das Gebiet der Wechselwirkungen, welches besonders komplex und schwer überschaubar ist. Die Mitarbeiter des Instituts für Klinische Pharmakologie am Universitätsklinikum

Magdeburg beschäftigen sich täglich mit der Interaktionsproblematik sowohl im Rahmen des telefonischen Informationsdienstes als auch während Stationsvisiten in zahlreichen Fachbereichen. Im folgenden Teil soll ein kurzer Überblick über die Arten von Interaktionen mit Beispielen gegeben werden.

Als Interaktion bezeichnet man die Beeinflussung der Wirkung eines Arzneistoffes durch die gleichzeitige Anwendung eines weiteren Arzneistoffes, eines Nahrungsmittels, von Alkohol, durch Rauchen oder durch Umweltgifte. Interaktionen, die sich im menschlichen Körper abspielen, lassen sich von Inkompatibilitäten (physiko-chemischen Interaktionen) abgrenzen, die in vitro ablaufen. Im Klinikum spielen Inkompatibilitäten bei der kombinierten parenteralen Anwendung und bei der Sondenapplikation von Arzneimitteln eine große Rolle. Trifft beispielsweise eine alkalische Phenytoinlösung im Infusionssystem auf eine saure Gentamicinlösung, kommt es zu Ausfällungen und die Wirkstoffe erreichen den Körper des Patienten nicht. Bei der Anfertigung einer Rezeptur in der Apotheke unter Zuhilfenahme von Fertigprodukten kann es zu vergleichbaren Reaktionen kommen. Problematisch sind die so genannten lavierten Inkompatibilitäten, die nicht sofort durch Ausflocken o.Ä. sichtbar werden. Wird Erythromycin (Stabilitätsoptimum pH, 8,5) in eine mit Sorbinsäure/Kaliumsorbat vorkonservierte Unguentum emulsificans aquosum eingearbeitet, ist der Wirkstoff nach einigen Stunden ohne sichtbare Veränderung der Salbe zersetzt, da die Konservierungsmittel einen sauren pH-Wert erzeugen (5, 6). Inkompatibilitäten sind produktspezifisch und in der Regel wenig untersucht, so dass die Vorhersage oft schwierig ist. Hilfestellung hierbei kann die NRF-Rezepturhotline oder entsprechende Literatur zur Weiterbildung geben (siehe übergreifende Literaturhinweise).

Bei den Interaktionen unterscheidet man pharmakodynamische, wobei es zu einer Veränderung der Wirkung kommt, und pharmakokinetische, die auf der Ebene der Resorption, Verteilung, Bio-transformation oder Elimination auftreten. Die Folgen können auf der einen Seite von der Wirkungsabschwächung bis zum -verlust, auf der anderen von der Wirkungsverstärkung bis zur Intoxikation reichen. Einen Überblick gibt Abbildung 5.



Pharmakokinetische Interaktionen

Interaktionen bei der Resorption

Bereits auf Ebene der Resorption kann es zu zahlreichen Wechselwirkungen kommen. Durch eine Erhöhung des Magen-pH-Werts nach Anwendung von Säuresuppressiva oder Antazida wird die Resorption der schwach basischen Antimykotika Itraconazol und Ketoconazol erheblich gesenkt (7). Antazida können zeitversetzt eingenommen werden, H₂-Blocker oder Protonenpumpenhemmer sind als Komedikation zu vermeiden. Außerdem könnten sich magensaftresistent überzogene Darreichungsformen zu früh auflösen.

Eine weitere Interaktion stellt die Komplexbildung dar, wobei als Komplexbildner insbesondere mehrwertige Kationen (Ca²⁺, Fe²⁺, Al³⁺, Mg²⁺, Zn²⁺) z.B. aus Antazida, Mineralstoffpräparaten oder Nahrungsbestandteilen wie Milch in Frage kommen. Betroffene Arzneistoffe sind Bisphosphonate, die an sich schon sehr schlecht resorbiert werden, oder einige Gyrasehemmer wie Ciprofloxacin.

Die Adsorption an Austauschharze wie

Abbildung 5: Inkompatibilitäten, Interaktionen: Ihre Folgen und Vorhersagbarkeit.

Interaktionen – Resorption	
• Veränderung des Magen-pH-Wertes	- Bsp.: Itraconazol + Omeprazol
• Komplexbildung mit mehrwertigen Kationen	- Bsp.: Ciprofloxacin + Eisen
• Adsorption an Austauschharze/Aktivkohle	- Bsp.: Colestyramin + Digitoxin
• Veränderung der Magen-Darm-Motilität	- Beschleunigte Magenentleerung: Metoclopramid - verzögerte Magenentleerung: Nahrung, Liegen, Antazida, Narkotika, Anticholinergika
• Schädigung der Schleimhaut durch Zytostatika	

Abbildung 6: Interaktionen auf Ebene der Resorption.

Colestyramin oder an Aktivkohle ist insbesondere für herzwirksame Glykoside und orale Antikoagulantien von Bedeutung, die auch einen enterohepatischen Kreislauf durchlaufen. Die Wirkung dieser Substanzen ist somit durch die Hemmung der (Rück-)Resorption vermindert. So kam es bei einem Patienten mit Aortenklappenersatz zu einer Thrombose bei Einnahme von Phenprocoumon und Cholestyramin, obwohl ein Einnahmeabstand von über einer Stunde eingehalten wurde (8).

Einfluss auf den zeitlichen Verlauf der Resorption hat eine Veränderung der Magen-Darm-Motilität. Dies kann eine Rolle spielen, wenn ein schneller Wirkeintritt erwünscht ist, z.B. bei Analgetika. Eine Beschleunigung der Magenentleerung wird durch Metoclopramid verursacht, eine Verzögerung durch Nahrung, liegende Position sowie Arzneimittel (Antazida, Narkotika, Anticholinergika). Ein Einfluss auf das Ausmaß der Resorption ist seltener und betrifft Arz-

neistoffe, die im Sauren instabil sind. Vorstellbar ist außerdem, dass bei beschleunigter Passagezeit, z.B. durch Laxantien, Arzneiformen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung nur unvollständig resorbiert werden. Bei einer Schädigung der Darmmukosa durch Arzneimittel (Zytostatika) werden Resorptionsprozesse ebenfalls beeinträchtigt (Abb. 6).

Interaktionen bei der Verteilung

Die Plasmaproteinbindung eines Arzneistoffs findet in erster Linie an Albumin (Antikoagulantien, Antirheumatika, Herzglykoside) oder α-1-Globuline (Steroidhormone, Schilddrüsenhormone, basische Substanzen wie Antidepressiva, Morphin, Chinidin) statt. Nur der freie Anteil der Substanz kann dabei einen pharmakologischen Effekt ausüben. Zu Interaktionen kommt es, wenn ein weiterer Wirkstoff ebenfalls eine hohe Affinität zu Plasmaproteinen hat und es zu einer Verdrängung aus der Bindung kommt. Da sich das Gleichgewicht zwischen freiem und gebundenem Anteil rasch wieder einstellt, ist die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung zum Teil umstritten. Effekte sind zu erwarten, wenn die betroffene Substanz ein geringes Verteilungsvolumen, eine steile Dosis-Wirkungskurve oder eine enge therapeutische Breite besitzt. Zu nennen ist die verstärkte Wirkung von oralen Antikoagulantien oder Antidiabetika bei gleichzeitiger Anwendung von nichtsteroidalen Antirheumatika.

Interaktionen bei der Biotransformation

Nach Anzahl und klinischer Relevanz stellt die Beeinflussung des Metabolismus die wichtigste Art der Arzneimittelinteraktion dar. Die größte Bedeutung besitzt dabei das Cytochrom P450-System mit den Genfamilien CYP 1, 2 und 3, welches hauptsächlich in der ▶

CYP 1A2	CYP 2C19	CYP 2C9	CYP 2D6	CYP 2E1	CYP 3A4
Substrate	Substrate	Substrate	Substrate	Substrate	Substrate
Amitriptylin	Amitriptylin	Celecoxib	Amitriptylin	Ethanol	Amlodipin Lovastatin
Coffein	Clomipramin	Diclofenac	Codein		Astemizol Methadon
Clozapin	Cyclophosphamid	Glipizid	Clomipramin		Atorvastatin Nifedipin
Imipramin	Diazepam	Ibuprofen	Haloperidol		Chinidin Nitrendipin
Naproxen	Lansoprazol	Irbesartan	Imipramin		Clarithromycin Ritonavir
Propranolol	Omeprazol	Fluvastatin	Metoprolol		Cyclosporin Sildenafil
Riluzol	Pantoprazol	Naproxen	Ondansetron		Diazepam Simvastatin
Theophyllin	Phenobarbital	Phenytoin	Paroxetin		Diltiazem Tacrolimus
	Phenytoin	Sulfamethoxazol	Risperidon		Erythromycin Telithromycin
		Tamoxifen	Timolol		Felodipin Vincristin
		Torasemid	Tramadol		Haloperidol
		Warfarin	Venlafaxin		Indinavir
Inhibitoren	Inhibitoren	Inhibitoren	Inhibitoren	Inhibitoren	Inhibitoren
Amiodaron	Cimetidin	Amiodaron	Amiodaron	Disulfiram	Amiodaron Ketoconazol
Fluorchinolone	Fluoxetin	Fluconazol	Chinidin		Cimetidin Nelfinavir
Fluvoxamin	Fluvoxamin	Isoniazid	Cimetidin		Clarithromycin Ritonavir
Ticlopidin	Ketoconazol	Ticlopidin	Clomipramin		Delavirdin Saquinavir
	Lansoprazol		Fluoxetin		Diltiazem Verapamil
	Omeprazol		Halopridol		Erythromycin
	Ticlopidin		Methadon		Fluvoxamin
			Paroxetin		Grapefruitsaft
			Ranitidin		Indinavir
			Ritonavir		Itraconazol
Induktoren	Induktoren	Induktoren	Induktoren	Induktoren	Induktoren
Tabak	Carbamazepin	Rifampicin		Ethanol	Barbiturate
		Barbiturate		Isoniazid	Carbamazepin
					Johanniskraut
					Phenytoin
					Rifabutin
					Rifampicin

Abbildung 7: Auswahl an Substraten, Induktoren und Inhibitoren des Cytochrom P 450-Systems.

Leber, aber auch im Gastrointestinaltrakt oder der Lunge exprimiert wird. Die Begründung dafür liegt darin, dass erhebliche interindividuelle Unterschiede bei der Enzymsausstattung und -aktivität bestehen können und das Enzymsystem u.a. durch Arzneistoffe beeinflussbar ist (9). Eine Enzyminduktion oder -hemmung ist möglich, auch wenn eine Substanz selbst kein Substrat ist. Mit klinisch relevanten Wechselwirkungen ist besonders zu rechnen, wenn ein Arzneistoff gleichzeitig mit einem Inhibitor oder Induktor seines metabolisierenden Enzymsystems verabreicht wird. Eine Interaktion ist natürlich auch möglich, wenn zwei Substrate um ein Enzym konkurrieren. Die Vorhersage zu Ausmaß und Bedeutung für die Klinik ist dann allerdings noch schwieriger. Abbildung 7 zeigt eine Übersicht relevanter CYP-Substrate, Induktoren und Hemmstoffe.

Das Cyp 3A4 besitzt dabei die größte quantitative Bedeutung für den Arzneistoffmetabolismus.

In den meisten Fällen lässt sich eine Kombination von potentiell interagierenden Wirkstoffen nicht vermeiden, z.B. wenn ein transplantierter Patient mit Cyclosporin(CSA)-Therapie eine antimykotische Behandlung mit einem Azol benötigt, welches den CSA-Spiegel erhöht.

Maßnahmen sind dann je nach Schweregrad eine genaue Beobachtung des Patienten mit Anleitung zur Selbstbeobachtung, das Monitoring geeigneter Laborparameter oder Arzneistoffspiegel sowie eine Dosisanpassung (nach therapeutischem Drug Monitoring). Vorsicht ist auch geboten, wenn ein Interaktionspartner abgesetzt bzw. die Dosis geändert wird. Durch diese Maßnahmen lassen sich bekannte Interaktionen in der Regel gut beherrschen und mögliche Nebenwirkungen minimieren.

Weitere klinisch relevante Interaktionen ergeben sich bei einer Hemmung der Xanthinoxidase durch Allopurinol. Der Abbau des Zytostatikums 6-Mercaptopurin sowie des Immunsuppressivums Azathioprin wird dadurch blockiert, so dass die Dosis dieser Wirkstoffe erheblich reduziert werden muss (10).

Interaktionen bei der Elimination

Die Exkretion über die Nieren stellt einen weiteren Angriffspunkt für Interaktionen dar. Die Ausscheidung von aktiv sezernierten Substanzen kann beeinflusst werden. So hemmt Probenecid die Elimination von Penicillin, Salicylat die Ausscheidung von Methotrexat. Eine Veränderung des Urin-pH-Werts ist von Bedeutung, da eine passive Rückresorption von Arzneistoffen nur in der nicht-ionisierten Form möglich ist. Durch Alkalisierung des Urins, z.B. durch Natriumbicarbonat, kommt es zu einer verstärkten Ausscheidung schwacher Säuren wie Barbiturate oder Salicylate. Bei Ansäuerung mit Methionin werden schwache Basen wie Amphetamin vermehrt ausgeschieden.

Interaktionen von Pharmaka und Nahrungsmitteln

Arzneistoffe können die Verfügbarkeit von wichtigen Nahrungsbestandteilen beeinträchtigen, wobei ältere Menschen und Kinder besonders empfindlich für eine Mangelernährung sind. Ursachen können z.B. die Bildung von Komplexen oder Adsorbaten, pH- und Motilitätsveränderungen im Gastrointestinaltrakt oder Effekte auf die Mukosa sein. Beispiele sind eine verminderte Resorption fettlöslicher Vitamine durch Orlistat oder die Interaktion von Phenytoin mit dem Vitamin-D-Metabolismus und der Calciumabsorption. Auf der anderen Seite können Nahrungsmittel die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln beeinflussen. Wichtigstes Beispiel ist die Hemmung des Cytochrom P 450-Systems durch Inhaltsstoffe von Grapefruitsaft (11, 12). Das Risiko für eine Rhabdomyolyse durch HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Simvastatin, Atorvastatin) kann erhöht werden, Dihydropyridin-Calciumantagonisten können eine zu starke vasodilatierende Wirkung hervorrufen. Im Gegensatz dazu kann die Wirkung von Losartan vermindert sein, wenn die Bildung des

aktiven Metaboliten nicht in ausreichendem Maße erfolgt. Die Resorption kann ebenfalls erheblich durch Nahrungsstoffe verändert werden (13). Einige Arzneimittel sollten zusammen mit der Nahrung eingenommen werden (Carbamazepin, Metoprolol, Spironolacton), da ihre Absorption dadurch verbessert wird. Bei anderen ist die Absorption vermindert (Captopril, Tacrolimus, Eisen), da z.B. Komplexe mit Gallensäuren, Gerbstoffen oder Milchbestandteilen gebildet werden.

Die vorangegangenen Erläuterungen zeigen, dass pharmakokinetische Wechselwirkungen aufgrund der zahlreichen Einflussfaktoren eine hohe Variabilität aufweisen und ihr Ausmaß daher schwer vorhersagbar ist. Allerdings sind zahlreiche Wechselwirkungen bereits untersucht und der zugrunde liegende Mechanismus aufgeklärt. Auch wenn das klinische Ausmaß also individuellen Schwankungen unterliegt, können diese bekannten Interaktionen vermieden bzw. kontrolliert werden.

Pharmakodynamische Interaktionen

Pharmakodynamische Interaktionen lassen sich nicht so einfach klassifizieren. Man kann synergistische bzw. antagonistische Effekte einer Arzneistoffkombination unterscheiden. Entspricht die Gesamtwirkung der Summe der Einzelwirkungen, handelt es sich um einen additiven Synergismus, z.B. bei einer Kombination von Antihypertensiva. Als Beispiel für einen überadditiven Synergismus sei das Serotoninsyndrom genannt, das z.B. bei gleichzeitiger Einnahme eines Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmers und eines MAO-Hemmers auftreten kann. Die Überstimulation des serotonergen Systems zeigt sich unter anderem mit Bewusstseinsstörungen, Fieber, Schwitzen, gastrointestinalen Beschwerden, Tremor, Muskelzuckungen und kann zum Tod führen. Im Falle eines Antagonismus unterscheidet man kompetitive (Bsp. Morphin und Naloxon), funktionelle (Bsp. Makrolid und Penicillin) und chemische (Bsp. Heparin und Protaminsulfat) Mechanismen. Bei entsprechenden pharmakologischen Kenntnissen lassen sich pharmakodynamische Interaktionen gut vorhersagen und vermeiden, sieht man von Ausnahmen wie paradoxen Reaktionen ab.

Ein praxisrelevantes Beispiel für eine vermeidbare pharmakodynamische Interaktion ist die Therapie mit Spironolacton und ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz, wobei es zu schweren Hyperkaliämien kommen kann. Die 1999 veröffentlichte RALES-Studie zeigte, dass eine Gabe von 25-50 mg Spironolacton die Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz signifikant um 30% senken konnte (14). Die Verschreibungen sind danach sprunghaft angestiegen, allerdings auch die Krankenhauseinweisungen aufgrund zu hoher Kaliumspiegel. Allein 44 Patienten wurden zwischen Januar 1999 und Dezember 2002 mit lebensbedrohlicher Hyperkaliämie von der Universitätsklinik Magdeburg aufgenommen; 2 Patienten verstarben, bei 37 musste eine Hämodialyse durchgeführt werden (15). Eine kanadische Studie fand eine Steigerung der Krankenhauseinweisungen wegen zu hoher Kaliumspiegel um das Dreifache und eine Erhöhung damit zusammenhängender Todesfälle um das Doppelte (16). Die Ursache ist in erster Linie eine zu hohe Dosierung von Spironolacton; fast alle Handelspräparate enthalten 50 mg oder mehr Wirkstoff. Dies zeigt, dass auch mit einer lang etablierten Substanz vorsichtig umgegangen und die Dosis mit Sorgfalt gewählt werden muss. Die Apotheke sollte durch eine Kontrolle der Verordnung und Information des Arztes einen Beitrag zur Vermeidung dieser und anderer bekannter Interaktion leisten.

Bewertung von Interaktionen

Viele der vorgestellten Interaktionen können durch eine kompetente Beratung in der Apotheke entschärft werden. Dies sind v.a. Interaktionen mit Nahrungsbestandteilen (Grapefruitsaft, Milchprodukte) oder Präparaten aus dem Bereich der Selbstmedikation (Antazida,

Risiko für klinisch relevante Interaktionen

Erhöhtes Risiko für relevante Interaktionen:	Wichtige Arzneistoffe:
• Pharmaka mit enger therapeutischer Breite	• Antiarrhythmika
• Metabolisierung über das Cytochrom P450-System (Induktoren/Inhibitoren)	• Antidiabetika
• Polypharmakotherapie	• Antiepileptika
• Patienten mit Nieren-, Leberinsuffizienz, ältere Patienten, Neugeborene	• Antihypertensiva
• Multimorbide, schwer kranke Patienten,	• Antikoagulantien
• Patienten mit Abhängigkeit (Drogen, Alkohol, Nikotin)	• Antirheumatika
	• Immunsuppressiva
	• Theophyllin

Gefährliche Folgen: Erhöhte Blutungsneigung, schwere Hypoglykämien, kardiale Überleitungsstörungen, hypertone Krisen, Krampfstöße

Abbildung 8: Risikofaktoren für klinisch signifikante Interaktionen; wichtige Arzneistoffe; gefährliche Folgen.

nach seiner Medikation befragt werden, um Interaktionen auszuschließen.

Wie bereits angesprochen, ist die Bewertung mancher Interaktionen mit Schwierigkeiten verbunden. Computergestützte Interaktionsdatenbanken melden unkritisch jede Art von Interaktion, dabei ist die Trefferquote bezüglich der klinischen Relevanz der angezeigten Wechselwirkung allerdings eher gering. Man darf nicht vergessen, dass Interaktionen mit den daraus resultierenden unerwünschten Wirkungen keiner Wenn-dann-Gesetzmäßigkeit folgen, sondern durch zahlreiche (individuelle) Faktoren mitbeeinflusst werden. Abbildung 8 zeigt die Risikofaktoren für klinisch signifikante Interaktionen und besonders betroffene Arzneistoffklassen.

Die höchste Relevanz haben Wechselwirkungen, an denen Pharmaka mit enger therapeutischer Breite beteiligt sind. Um jedoch das Risiko für einen bestimmten Patienten einschätzen und dementsprechende Maßnahmen ergreifen zu können, muss die Gesamtheit aller Daten von der Anamnese bis zur Komedikation einbezogen werden. Einige Patientengruppen besitzen ein erhöhtes Risiko, eine unerwünschte Wirkung infolge einer Interaktion zu erleiden. So ist bei Neugeborenen die hepatische Metabolisierung noch unreif oder bei älteren Menschen möglicherweise reduziert (19). Leber- und Nierenerkrankungen können zu einer veränderten Metabolisierung und Elimination führen und sind bei der Medikamentenauswahl und Dosierung unbedingt zu berücksichtigen (20, 21). Generell steigt das Risiko für Interaktionen mit der Anzahl an Medikamenten überproportional an. Eine so ausführliche Begutachtung der Daten ist in der Apotheke zwar nicht möglich, sollte jedoch trotzdem zu einer Weiterleitung eines Interaktionsverdachts an den Arzt führen. Danach wird sich herausstellen, ob es sich tatsächlich um eine Nichtbeachtung handelte oder der Patient beispielsweise per ▶

Mineralstoffe, Johanniskraut, Laxantien, Analgetika). Dabei ist die Empfehlung zur zeitversetzten Einnahme häufig ausreichend. Interaktionen auf Ebene der Biotransformation, z.B. mit Johanniskraut, können dagegen schwer wiegende Folgen nach sich ziehen, so dass von einer Einnahme strikt abgeraten werden sollte (17). Bei organtransplantierten Patienten, die eine immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin erhielten, kam es nach eigenmächtiger Einnahme von Johanniskrautpräparaten zu akuten Abstoßungsreaktionen (18). Es ist daher wichtig, dem Patienten Grenzen und Risiken der Selbstmedikation deutlich zu machen. Unbedingt sollte der Kunde hierbei

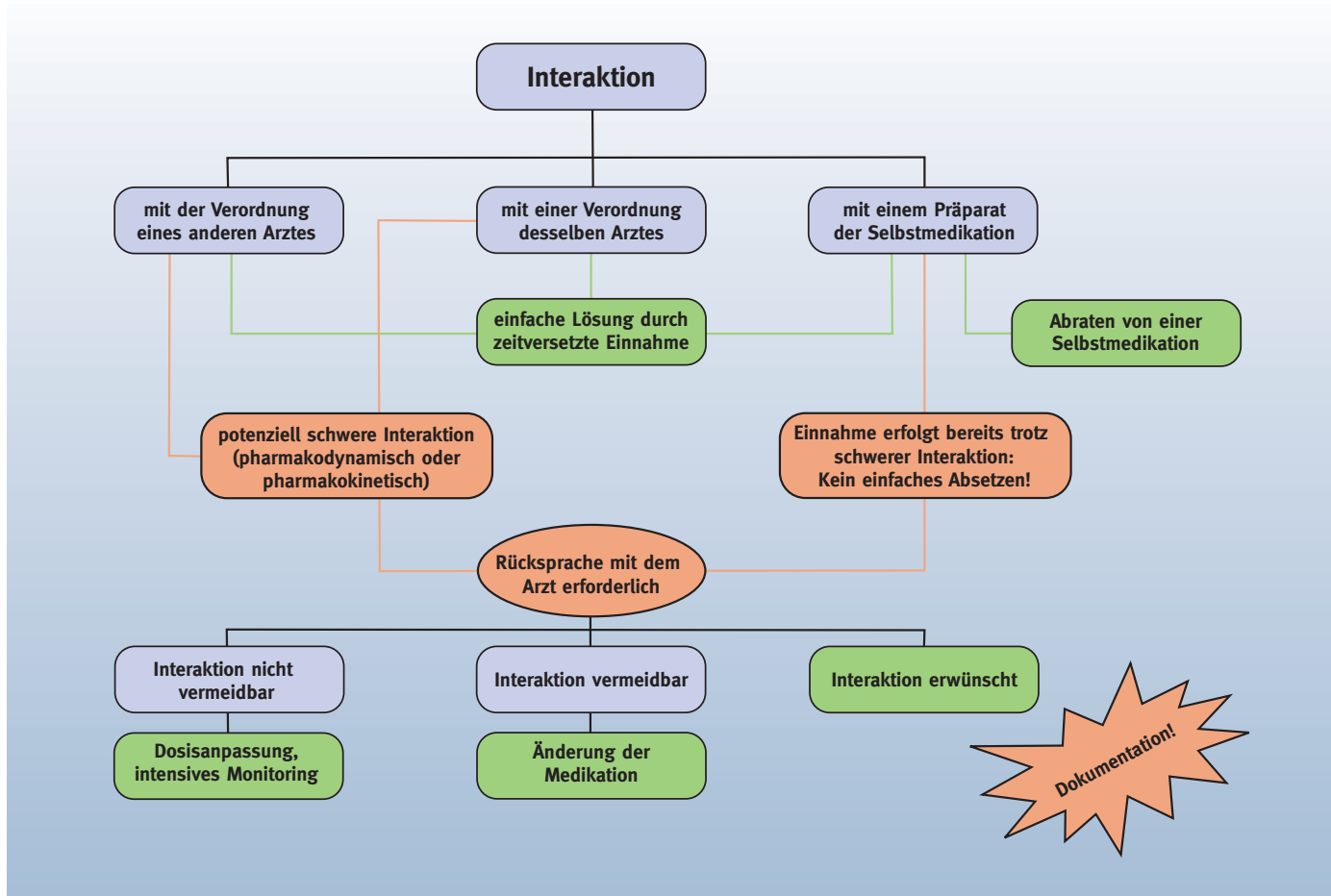


Abbildung 9: Handlungsablauf bei Erfassung einer potenziellen Interaktion.

Drug Monitoring auf seine Medikation eingestellt wurde. Nicht zu vergessen ist, dass Wechselwirkungen bei Verordnungen durch verschiedene Ärzte häufig nur in der Apotheke erkannt werden. Einen kurzen Handlungsablauf stellt Abbildung 9 dar.

Bei der Erkennung und Vermeidung von Interaktionen kann Sie, neben den Fachinformationen der Arzneimittel, die übergreifende Literatur am Ende des Textes unterstützen. Hilfe bieten u.a. auch die Informationsstellen der Kammern oder die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker.

Im Sinne des Patienten sollten die Apothekenmitarbeiter trotz der Komplexität und vieler Unwägbarkeiten motiviert sein, sich mit dem Bereich Interaktionen näher zu beschäftigen und Beratungsfälle zu dokumentieren. Sie können dadurch einen entscheidenden Beitrag leisten, die Qualität der Pharmakotherapie Ihrer Patienten zu verbessern.

Lektorat

Barbara Lüdecke, Apothekerin, Aschersleben
 Anne Phillipczyk, Apothekerin, Sindelfingen
 Prof. Dr. Georg Kojda

Literatur

- (1) Stellungnahme der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – Bedenkliche Rezepturarztneimittel. Pharm Ztg 2004; 22.
- (2) NRF-Neues Rezeptur-Formularium. Online-Rezepturhinweise: Plausibilitätsprüfung der Rezeptur, www.dac-nrf.de.
- (3) Buurma H, De Smet PAGM, Leufkens HGM, Egberts ACG. Evaluation of the clinical value of pharmacists' modifications of prescription errors. Br J Clin Pharmacol 2004; 58: 503-11.
- (4) Mitteilungsblatt der Apothekerkammer Sachsen-Anhalt; Heft 4/04.
- (5) Wolf G, Keller G. Praxisfragen. Problemrezeptur Erythromycin. DAZ 2004; 12:68-71.
- (6) Wolf G, Süverkrüp R. Rezepturen: Probleme erkennen, lösen, vermeiden. Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart 2002.
- (7) Jaruratanasirikul S, Sriwiriyajan S. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of itraconazole. Eur J Clin Pharmacol 1998; 54: 159-61.
- (8) Balmelli N, Domine F, Pfisterer M, Krahenbuhl S, Marsch S. Fatal drug interaction between cholestyramine and phenprocoumon. Eur J Intern Med 2002; 13: 210-11.
- (9) Collette D, Thümann PA. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Erbliche Unterschiede im Arzneistoffmetabolismus. Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: 1025-1028.
- (10) Kennedy DT, Hayney MS, Lake KD. Azathioprine and allopurinol: the price of an avoidable drug interaction. Ann Pharmacother 1996; 30: 951-4.
- (11) Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, David Spence J. Grapefruit juice-drug interactions. Br J Clin Pharmacol 1998; 46: 101-10.
- (12) Bailey DG, Dresser GK. Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs. Am J Cardiovasc Drugs 2004; 4: 281-97.
- (13) Leibovitch ER, Deamer RL, Sanderson LA. Food-drug interactions: Care drug selection and patient counselling can reduce the risk in older patients. Geriatrics 2004; 59: 19-33.
- (14) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999; 341: 709-17.
- (15) Wrenger E, Müller R, Moesenthin M, Welte T, Frölich JC, Neumann KH. Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases. BMJ 2003; 327: 147-49.
- (16) Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA. Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. N Engl J Med 2004; 351: 543-51.
- (17) Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P. St John's wort (hypericum perforatum): drug interactions and clinical outcomes. Br J Clin Pharmacol; 54: 349-56.
- (18) Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Lüscher TF, Noll G. Acute heart

Die Autorinnen



Sylvia Postel (r.) wurde 1977 in Recklinghausen geboren und hat von 1997–2001 in Düsseldorf Pharmazie studiert. Die Approbation erhielt sie im Frühjahr 2003 und begann kurz darauf mit ihrer Promotion und Weiterbildung zur Fachapothekerin für Arzneimittelinformation am Institut für Klinische Pharmakologie der Universität Magdeburg. Dort beschäftigt sie sich intensiv mit Projekten zum Thema Arzneimittelsicherheit und Optimierung der Pharmakotherapie im Klinikum. Dazu gehört unter anderem die regelmäßige Durchführung von klinisch-pharmakologischen Visiten als wichtigem Bestandteil des Arzneimittel- und Therapieinformationsservice des Instituts.

Prof. Dr. med. Stefanie M. Bode-Böger, MPH, wurde 1964 in



Hannover geboren und hat von 1984 bis 1990 an der Medizinischen Hochschule Hannover Medizin und Public Health studiert. Dort promovierte sie 1990 und wurde mit dem Promotionspreis der MHH ausgezeichnet. 1996 war sie mit einem DFG-Stipendium am Falk Cardiovascular Research Center in Stanford, USA. 1997

erwarb sie die Facharztanerkennung für Klinische Pharmakologie und erhielt 1998 die Venia Legendi für Klinische Pharmakologie in Hannover. Seit 2002 ist sie Direktorin des Instituts für Klinische Pharmakologie der Otto-von-Guericke-Universität in Magdeburg. Zu ihren Forschungsprojekten gehören die Untersuchung von kardiovaskulären Risikofaktoren sowie die Beeinflussung von Zellalterungsprozessen und oxidativem Stress. Sie wurde u.a. mit dem Rudolf-Schön-Preis 1996 und mit dem Jan-Brod-Preis 1997 der MHH ausgezeichnet und erhielt 1999 den Paul-Martini-Preis für Klinische Pharmakologie. Weitere Schwerpunkte des Instituts sind der Arzneimittelinformationsservice sowie Therapeutisches Drug Monitoring.

transplant rejection due to Saint John's wort. Lancet 2000; 355: 548-9.

- (19) Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. Br J Clin Pharmacol 2003; 57: 6-14.
- (20) Rodighiero V. Effects of liver disease on pharmacokinetics: an update. Clin Pharmacokinet 1999; 37: 399-431.
- (21) Nolin TD, Frye RF, Matzke GR. Hepatic drug metabolism and transport in patients with kidney disease. Am J Kidney Dis; 42: 906-25.

übergreifende Literatur

- (1) Ammon H.P.T., Arzneimittelneben- und Wechselwirkungen, 4. Aufl. 2001, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.
- (2) Wolf G, Süverkrüp R. Rezepturen: Probleme erkennen, lösen, vermeiden. Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart 2002.
- (3) Eifler-Bollen R, Lein A, Reimann H. Qualität von Rezepturen steuern. Pharm. Ztg. 2003; 46: www.pharmazeutische-zeitung.de/pza/2003-46/titel.htm.
- (4) Zieglmeier M, Hein T, Interaktionen für die Kitteltasche, 2003, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.
- (5) Krauß HJ, Müller P, Unterreitmeier D. Arzneimittelneinnahme. Wann – Wie viel – Womit. Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart 2002.
- (6) Frölich JC, Kirch W. Praktische Arzneitherapie. Springer Verlag 2003.
- (7) Datenbank: Micromedex® Healthcare Series: Drugdex® System.
- (8) Internet: Cytochrome P 450 Drug Interaction Table: http://medickne.iupui.edu/flockhart
- (9) Internet / Datenbank: P450, UGT and P-gp Drug Interactions: http://mhc.com/Cytochromes

Fortbildungs-Fragebogen 4/2005

Hier finden Sie 8 Fortbildungsfragen zum Hauptartikel. Bei Beantwortung und Faxantwort erhalten Sie einen Fortbildungspunkt auf dem Postweg. Sie erhalten den Fortbildungspunkt für die Kategorie „Bearbeiten von Lektionen“ (zertifiziert durch die Apothekerkammer Niedersachsen, Veranstaltungs-Nr. 3064). Es ist pro Aufgabe nur eine Antwort richtig. Die Lösungen werden Ihnen zusammen mit dem Fortbildungspunkt mitgeteilt. **Bitte tragen Sie unbedingt Ihre Postanschrift und Ihre Telefon-Nummer (für evtl. Rückfragen) in das Faxformblatt ein!** Die Faxnummer lautet: 02 11 / 81-1 47 81.

1. Welche Aussage zum Cytochrom P 450-System ist richtig?

- A) Es werden nur Arzneistoffe über dieses System verstoffwechselt.
B) Das System wird nur in der Leber exprimiert.
C) Das CYP 3A4 hat die größte quantitative Bedeutung für den Arzneistoffmetabolismus.
D) Nur eine Substanz, die kein Substrat ist, kann einen hemmenden oder induzierenden Effekt ausüben.

2. Welche Aussage zu Interaktionen auf Ebene der Resorption trifft nicht zu?

- A) Veränderungen des pH-Wertes können Ursache für eine verminderte Resorption sein.
B) Ciprofloxacin bildet mit mehrwertigen Kationen Komplexe.
C) Zytostatika können durch eine Schleimhautschädigung Resorptionsprozesse beeinträchtigen.
D) Interaktionen auf dieser Ebene haben niemals Einfluss auf die Bioverfügbarkeit.

3. Welche Aussage ist korrekt?

- A) Inkompatibilitäten sind produktspezifisch.
B) Physiko-chemische Interaktionen sind immer gut visuell erkennbar.
C) Das Ausmaß pharmakokinetischer Interaktionen ist in der Regel gut vorhersagbar.
D) Insbesondere Arzneistoffe mit großer therapeutischer Breite verursachen klinisch relevante Interaktionen.

4. Die Interaktion zwischen Allopurinol und Azathioprin beruht auf...

- A) der Hemmung von CYP 1A2 durch Allopurinol.
B) einer Komplexbildung der beiden Substanzen.
C) einer Verdrängung von Azathioprin aus der Plasmaproteinbindung.
D) der Hemmung der Xanthinoxidase durch Allopurinol.

5. Werden ein bakterizid wirkendes Penicillin und ein bakteriostatisch wirkendes Makrolid-Antibiotikum gleichzeitig eingenommen...

- A) spricht man von einem Synergismus.
B) handelt es sich um einen kompetitiven Antagonismus.
C) ist die Gesamtwirkung größer als die Summe der Einzelwirkungen.
D) kann das Penicillin seine Wirkung nicht entfalten.

6. Auf einem Rezept sind Itraconazol-Tabletten verordnet. Der Patient möchte zusätzlich ein Antazidum erwerben. Was ist zutreffend?

- A) Beide Medikamente können ohne weiteres abgegeben werden.
B) Der Patient muss die Präparate zeitversetzt einnehmen, damit Itraconazol ausreichend resorbiert wird.
C) Eine Interaktion ist nur bei Anwendung von Säureblockern wie Omeprazol relevant.
D) Beide Präparate dürfen keinesfalls gemeinsam angewendet werden.

7. Welche Aussage trifft nicht zu?

- A) Eine Multimedikation erhöht das Risiko für Interaktionen.
B) Das Risiko eines Patienten, eine schwer wiegende Interaktion zu erleiden, hängt nicht von individuellen Faktoren ab.
C) Digitoxin ist ein Arzneistoff mit enger therapeutischer Breite.
D) Alkohol oder Nikotin können den Arzneistoffmetabolismus beeinflussen.

8. Welche Aussage zum Umgang mit Interaktionen ist falsch?

- A) Die gleichzeitige Anwendung interagierender Medikamente ist nicht immer vermeidbar.
B) Ein großer Teil der Interaktionen lässt sich durch eine Dosisanpassung beherrschen.
C) Die Daten in der Apotheke sind für eine Bewertung von Interaktionen immer ausreichend.
D) Bei schwer wiegenden Interaktionen ist eine sofortige Rücksprache mit dem Arzt sinnvoll.



02 11 / 81-1 47 81



BITTE UNBEDINGT IHRE POST-ANSCHRIFT HIER EINTRAGEN!

Ich möchte das Apotheken-Magazin regelmäßig erhalten

Ich abonniere das Apotheken-Magazin zum Jahresvorzugspreis von 25,- EUR (10 Ausgaben inkl. MwSt. und Versand, Inland). Das Abonnement gilt für ein Jahr und kann danach jederzeit gekündigt werden. Wichtig: Dieses Angebot gilt nur in der Bundesrepublik Deutschland.
Gebr. Storck GmbH & Co. Verlags oHG · Bebelstraße 102 · 46049 Oberhausen
Telefon 02 08-8 48 02 24 · Fax 02 08-8 48 02 42

Ich möchte den Arzneimittelpass für Schwangere bestellen

Ich bestelle den Arzneimittelpass für Schwangere zum Preis von 10,00 EUR (Einheit mit 50 Stück incl. MwSt.) plus Versand/Porto (Inland: 2,50 EUR).

Profile - zertifizierte Fortbildung, Gotening 33, 50679 Köln
profile-fortbildung@t-online.de, Telefon 0172-20 69 667, Fax 01805 060 348 871 35

Apothekenstempel