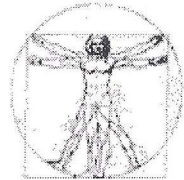


86



Meinungen

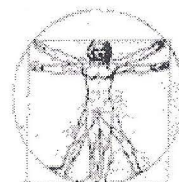


PD Dr. med. Norbert Schmacke
Leiter des Stabsbereiches Medizin beim
AOK-Bundesverband, Bonn

Rationale Arzneimitteltherapie: Lassen sich Risiken von Mehrfachverschreibungen kalkulieren?

Es ist keine sonderlich originelle Erkenntnis, dass die Steuerung von Mehrfachverordnungen und -einnahmen von Medikamenten solides pharmakologisches Wissen voraussetzt, dass hierbei ein hoher Aus-, Fort- und Weiterbildungsbedarf in der Ärzteschaft besteht, und dass dieses Problem in einer Gesellschaft mit hoher durchschnittlicher Lebenserwartung besondere Bedeutung erlangt hat. Da Menschen in allen Altersgruppen vom pharmakologischen Fortschritt profitiert haben und weiter profitieren werden, gilt ganz allgemein, zugespitzt aber für alte und hochbetagte Menschen, die weise Empfehlung „Neither too much nor too little“ (Rochon und Gurwitz 2000). In einer Reaktion auf die geäußerte Besorgnis, dass älteren Menschen möglicherweise zum Teil wichtige Medikamente vorenthalten werden, bringt Steinbrook (1998) das Argument ins Spiel, dass Ärzte möglicherweise abwägen, ob sie bei gravierenden Erkrankungen zusätzliche Therapien aus Gründen der Patientensicherheit oder der Präferenz von Patienten, wenig Medikamente einzunehmen, unterlassen.

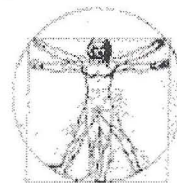
Nachfolgend soll zunächst dargestellt werden, dass die *Abwägung von Risiken bei Mehrfachverschreibungen* tatsächlich von besonderer Bedeutung ist und dass ältere Patienten von gravierenden Arzneimittelnebenwirkungen überproportional betroffen sind. Es werden dann gängige *Vorschläge zur Abhilfe* skizziert. Es wird schließlich die These vertreten, dass diese bisherige Betrachtung des Problems Mehrfachverschreibung den tatsächlichen Herausforderungen der Arzneimittelversorgung von morgen nicht mehr angemessen Rechnung trägt, sondern dass die klassischen pharmakodynami-



schen Überlegungen an Grenzen stoßen müssen, wenn das Thema der *Priorisierung von Behandlungen* nicht unter dem Aspekt der Kalkulierbarkeit der Risiken in die Handlungsrouninen der Ärzteschaft aufgenommen wird.

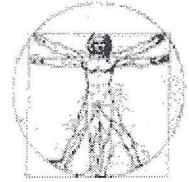
Mehrfachverschreibungen sind altersabhängig in der Medizin üblich. Die definierten Tagesdosen schwanken nach Schröder und Selke (1999) im Jahr 1998 zwischen 0,3 in der Altersklasse 10 - 14 Jahre und 3,7 bei den über 90-jährigen in der GKV Versicherten. Für England ermittelten Denham und Barnett (1998), dass Frauen über 60 Jahre und Männer über 65 Jahre, die 18 % der Bevölkerung ausmachen, 45 % aller Medikamente verordnet bekommen (ähnlich auch Hare 1999). Gravierende Arzneimittelnebenwirkungen sind Alltag im Versorgungsgeschehen. Schönhöfer (1999) ermittelte für Deutschland bei konservativem Studienansatz, der alle Zweifelsfälle ausschloss, dass Krankenhauseinweisungen in 1 % - 2 % schweren Arzneimittelnebenwirkungen geschuldet sind. Der Prozentsatz wird häufig deutlich höher geschätzt. Mangelhafte, falsch dosierte und fehlindizierte Verordnungen sind nach amerikanischen Erhebungen bei bis zu 22 % aller stationär behandelten Patienten im Spiel, während z. B. für Dänemark in einer Untersuchung eine 10 %ige Beteiligung ermittelt wurde (Nelson und Talbert 1996). Denham und Barnett (1998) fanden für die Akutgeriatrie einen Anteil von 10 % Arzneimittelnebenwirkungen als entscheidenden Grund für die stationäre Aufnahme. Die etwas uneinheitliche Datenlage spiegelt neben methodischen Problemen auch das mangelnde Interesse an entsprechenden klinisch-epidemiologischen Studien wider. Gleichwohl sind schon die von Schönhöfer ermittelten Zahlen schwerwiegender arzneimittelbedingter Erkrankungen besorgniserregend, muss man hiernach in Deutschland mit 120.000 - 240.000 schwerwiegenden Arzneimittelnebenwirkungen pro Jahr rechnen, von denen 8.000 - 16.000 tödlich verlaufen. Vorgeschaltete Untersuchungen im ambulanten Bereich bestätigen dieses Bild. Straand und Rokstad (1998) ermittelten eine Rate von 13,5 % ungeeigneter Verschreibungen im primärärztlichen Bereich. Die Untersuchung zeigte weiter, dass sich das Ordnungsverhalten im ambulanten Bereich um eine sehr überschaubare Indikationslage herum entwickelt: die drei häufigsten Indikationen machen pro Medikamentengruppe jeweils zwischen 50 % und 90 % der Verschreibungen aus und die zehn am meisten verordneten Medikamentengruppen machen ihrerseits 70 % des gesamten Medikamentenaufkommens aus. Daraus könnte man schlussfolgern, dass das Training in rationaler Arzneimitteltherapie eigentlich – gemessen an vielen anderen medizinischen Feldern – relativ einfach sein sollte. Dies ist aber ganz offenkundig nicht der Fall. Zum Nachweis der anhaltenden Defizite mögen hier folgende Hinweise ausreichen:

- ☐ Es finden sich immer wieder Nachweise von inadäquatem Ordnungsverhalten im Bereich von Psychopharmaka. So werden Schlaflosigkeit, Angst und Depression im Alter in aller Regel mit Rezepturen beantwortet,



und es werden nach wie vor für das Alter besonders problematische Medikamente wie Benzodiazepine mit langer Halbwertszeit oder das trizyklische Antidepressiva Amitriptylin bevorzugt verschrieben. Asparasu (1998, 1999) geht davon aus, dass mindestens ein Sechstel aller psychotropen Medikamente, die im Alter eingesetzt werden, in die Kategorie „inadäquat“ gehören. Der hohe Anteil an inadäquat eingesetzten Psychopharmaka bei der Gesamtversorgung alter Menschen wird zwar immer wieder kritisch kommentiert, verändert sich aber jenseits gezielter Interventionsansätze überhaupt nicht. Jylhä (1994) weist darauf hin, dass der hohe Anteil an Psychopharmaka-Verordnungen sicher nicht allein durch die Morbidität im Alter zu verstehen ist, sondern dass auch soziale Faktoren wie Einsamkeit ins Spiel kommen; dies könnte erklären, dass alleinstehende ältere Frauen i. d. R. die meisten Medikamente verordnet bekommen (so Jones 1997).

- ❑ Lindley u. a. (1992) ermittelten bei stationären Patienten über 65 Jahre in 27 % der Fälle unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen, wobei es sich in der Hälfte der Fälle um Medikamente mit absoluter Kontraindikation oder fehlender Indikation handelte.
- ❑ Für heimstationäre Patienten in Deutschland ermittelte Damitz (1994) einen durchschnittlichen Medikamentenverbrauch von 3,99 plus einer Bedarfsmedikation von 1,16. Über ein Viertel der Heimbewohner nahmen zwischen 6 und 11 verschiedene Medikamente als Dauertherapie ein. Über die Hälfte hatte Psychopharmaka-Verordnungen, wobei Benzodiazepine mit langer Halbwertszeit und trizyklische Antidepressiva auffällig oft rezeptiert wurden.
- ❑ Stationäre Aufenthalte, zumal nach akutem Anlass wie Unfällen, führen in aller Regel zur Verschreibung eines weiteren Medikaments, ohne dass eine Abstimmung mit der Vormedikation vorausgesetzt werden darf (Asparasu 1998). Hayes (1999) beschreibt ebenfalls, dass jeder Notfallaufenthalt im Krankenhaus zu mindestens einer neuen Rezeptur führte und dass es keine begleitenden Maßnahmen zur Harmonisierung der Gesamtmedikation gab.
- ❑ Mehrfachverordnungen und -einnahmen resultieren aus der Kombination von ärztlicher Rezeptur und freiverkäuflichen Arzneimitteln. „Polypharmacy“ ist insoweit auch ein Thema mit großer Dunkelziffer, da Patienten ihr Einnahmeverhalten nicht spontan schildern, ärztlichen Anweisungen – insbesondere nach einem Wechsel der Versorgungsebenen – oft hilflos gegenüberstehen und ihr konkretes Einnahmeverhalten insoweit nur mit großem Aufwand eingeschätzt werden kann.



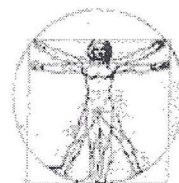
Die Entwicklung der Mehrfacheinnahme von Medikamenten im Alter basiert nach Corcoran (1997) neben der Zunahme an chronischen Erkrankungen u. a. auf folgenden Faktoren:

- ☐ Dem Konzept „Eine Pille für jede Beschwerde“
- ☐ Der Empfänglichkeit für Werbung
- ☐ Der Verfügbarkeit freiverkäuflicher Arzneimittel
- ☐ Dem Sammeln alter Medikamente
- ☐ Der Vielzahl von Verschreibern

Viele dieser Punkte fügen sich in den Trend zur Medikalisierung der Lebenslagen ein. Hierbei spielt der Krankheitsbegriff eine wichtige Rolle, im Alter nicht zuletzt die Grenzziehung zwischen altersbedingten Einschränkungen und behandlungsbedürftigen (wie der Behandlung zugänglichen) Beschwerden.

Es liegen eine Reihe von Lösungsansätzen vor, die in der Zukunft stärker beachtet werden sollten:

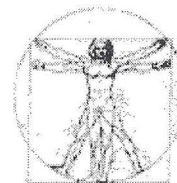
1. Das Wissen über die Inzidenz bedeutsamer Arzneimittelnebenwirkungen muss systematisch generiert und für Forschung und Weiterbildung genutzt werden. Der Aufbau eines Pharmakovigilanzsystems wäre ein solcher systematischer Ansatz, der gleichermaßen dem Patientenschutz wie dem Vertrauen in die Produktqualität zugute käme.
2. Carlson (1996) hat einen 10-Punkte-Plan zum verständigen Verschreiben entwickelt, der die Realität der problematischen Mehrfacheinnahmen zum Ausgangspunkt nimmt. Dazu gehört die Ermittlung des tatsächlichen Einnahmeverhaltens durch den behandelnden Arzt, die Ermittlung der jeweils zugrunde liegenden Indikationen, die Beschreibung der Risiken für die Einnahme des zur Diskussion stehenden Medikaments, die Herausnahme von Medikamenten ohne klare Indikation und ohne nachgewiesenem Effekt, die Vermeidung der pharmakologischen „Behandlung“ von Nebenwirkungen und die Vereinfachung des Dosierungsschemas. Dosisreduzierung und Absetzen von Medikamenten ist immer zu erwägen, insbesondere dann, wenn Patienten unter laufenden Mehrfacheinnahmen über Schlüsselsymptome wie Schlaflosigkeit, Übelkeit, Schwindel, Verstopfung oder Beeinträchtigung der Sexualität berichten (Cohen 2000).
3. Beratung durch neutrale Pharmazeuten resp. Pharmakologen ist (fußend auf einer besseren Primärausbildung der Ärzte) der entscheidende Hebel zur Verbesserung der Alltagsroutinen. Die Wirksamkeit solcher Beratungsansätze, die sich im Zeitalter der elektronischen Datenübermittlung ungleich besser implementieren lassen als früher ist unbestritten; rationale Arzneimitteltherapie lässt sich im Versorgungsalltag entwickeln, auch



eingeschliffene Verordnungsweisen sind über kompetente Beratung zu beeinflussen (Denham und Barnett 1998; Hanlon 1996; Hare u. a. 2000).

Diese klassischen Ansätze sind allerdings bei Blick auf die Dynamik der Forschungs- und Entwicklungsprozesse und im Licht der klinischen Epidemiologie heute bereits nicht mehr ausreichend; noch weniger können sie als zukunftsicher betrachtet werden. Zwei weitere Dimensionen der modernen Pharmakotherapie und der Medizinentwicklung erfordern zusätzliche Antworten, die ohne unnötige Zeitverzögerung gefunden werden sollten:

1. Die bisherige Zulassungspraxis für Medikamente lässt außer Betracht, dass sich Aussagen zur Überlegenheit neuer Medikamente und zur langfristigen Kalkulierbarkeit der Nebenwirkungen de facto nur in Langzeitbeobachtungen treffen lassen. Berger und Mühlhauser (2000) haben auf den Punkt gebracht, dass die Zulassung von Medikamenten in der Regel an Surrogatparametern und nicht an klinisch relevanten Endpunkten festgemacht wird. Sie schlagen vor, dass über die Schaffung von mischfinanzierten Fonds der Weg zu den erforderlichen Langzeitstudien gebahnt wird. Dieser Hinweis ist im Licht der Mehrfachverschreibungen von besonderer Relevanz. Die gesundheitsbezogene Forschung steht diesen Herausforderungen bislang relativ unvorbereitet gegenüber. Die Entwicklung gesundheitswissenschaftlich und versorgungspolitisch relevanter kontrollierter Studien zur Ermittlung des Langzeitnutzens von Medikamenten mit Innovationspotenzialen ist vordringlich. Dies ist im Kontext der zunehmenden Mehrfachverschreibungen allein schon aus methodischen Gründen mehr als nur eine beliebige Herausforderung.
2. Längst hat sich die Grenze zwischen Behandlung und Vorbeugung resp. Prävention in der Arzneimitteltherapie verschoben. Ob koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, Osteoporose, Depression oder Demenz: immer stärker wird der Trend zum Verschreiben von Medikamenten bei klinisch gesunden Menschen aufgrund individuell ermittelter oder aus bevölkerungsbezogenen Studien abgeleiteter Risikoprofile. Damit nimmt der Umfang an Therapien zu, die von Beginn an auf lebenslangen Einsatz abzielen, zumindest in die Kategorie Langzeitverordnung gehören. Wie sich Therapieempfehlungen rational gestalten lassen, wenn präventiv ausgelegte Verordnungen (z. B. Lipidsenker oder Hormone), sekundärpräventiv als indiziert geltende Verordnungen (z. B. bei koronarer Herzkrankheit) und unmittelbar kurativ erforderliche Behandlungen in der individuellen Leidensgeschichte zusammentreffen, dies stellt die Frage der Mehrfachverschreibungen noch einmal jenseits der Unzulänglichkeiten heutigen Ordnungsverhaltens völlig neu. Hier hilft auch der Hinweis auf „maßgeschneiderte“ Medikationen im Zeitalter der individuellen genetischen Profile mit so genanntem Arzneimittelreaktionsmuster - medicine response Profile - (Roses 2000) nicht grundsätzlich weiter. Die Möglichkeit



einer höheren Empfänglichkeit für Nebenwirkungen übermorgen vielleicht per DNA-Technologie bestimmen zu können, beantwortet nicht die Frage, wie pharmakologische Interaktionen steuerbar gestaltet werden sollen, wenn die Zahl der eingesetzten Medikamente eine kritische Größe überschreitet.

Dies führt zu der These, dass parallel zum Einsatz bewährter Maßnahmen des Qualitätsmanagements im Verschreibungsalltag (s. o.) eine neue Diskussion zur Reduzierung der Nebenwirkungsraten begonnen werden muss, nämlich zur Frage, wie künftig evidenzgestützte Empfehlungen für Patienten entwickelt und vermittelt werden sollen, die auf die Einnahme mehrerer Medikamente angewiesen sind. Wer kann beim heutigen Stand des Wissens die Verantwortung dafür tragen, dass alte Menschen – wie zitiert – zum Teil deutlich mehr als die durchschnittlich ermittelte Zahl von 2 - 4 Medikamenten regelmäßig einnehmen? Wie sehen verantwortungsbewusste Therapieempfehlungen aus, wenn sich neben dem kurativen Einsatz von Arzneimitteln das Feld der präventiv ausgelegten Langzeitbehandlungen noch mehr ausweitet? Wo sind methodische Grenzen für Evidenznachweise in diesem schwierigen Gelände? Und wer kann sicherstellen, dass gerade alte Menschen diejenigen Medikamente zuverlässig einnehmen, die ihre Lebensqualität und Lebenserwartung nach heutigem besten Wissen spürbar steigern? Dies führt weit über die beliebten Kategorien von Compliance und Non-Compliance hinaus. „Neither too much nor too little“ ist eine salomonische Empfehlung, die eines ganz sicher beinhalten muss: rationale Arzneimitteltherapie setzt morgen noch ungleich mehr als heute voraus, dass in der Forschungsentwicklung, in der klinischen Epidemiologie, in der Arzneimittelüberwachung, in der Planung von Versorgungsstrukturen und last not least im Versorgungsalltag integrative Ansätze das parzellierte Denken ablösen. Hierbei sind Interessenkonflikte vorprogrammiert. Die Augen vor den Problemen der „Polypharmacy“ zu verschließen, wäre die schlechteste aller denkbaren Lösungen. Der Fortschritt der Medizin, hier der Pharmakotherapie, zwingt die Ärzteschaft – dem Gebot der Risikokalkulation folgend - zur Priorisierung ihrer Behandlungsempfehlungen. „Indizierte Medizin“ wird auf neue Weise zu einem Generalthema der vor uns liegenden Jahre (Schmacke 2000).

(Literatur beim Verfasser)

Anschrift des Autors
PD Dr. med. Norbert Schmacke
Leiter des Stabsbereiches Medizin beim
AOK-Bundesverband
Kortrijker Straße 1
53177 Bonn

Literatur

- Aparasu R R, Mort J R, Sitzman S J. Psychotropic Prescribing for the Elderly in Office-Based Practice. *Clinical Therapeutics* 20; 1998: 603-616
- Aparasu R R, Sitzman S J. Inappropriate prescribing for elderly outpatients. *Am J Health-Syst Pharm* 56; 1999: 433-439
- Berger M, Mühlhauser I. Wirksamkeit von Medikamenten muss auch nach Zulassung geprüft werden. *Deutsches Ärzteblatt* 97; 2000: A-154-156
- Bernabei R, Venutiero V, Tarsitani P, Gambassi G. The comprehensive geriatric assessment: when, where, how. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology*. 33; 2000: 45-56
- Carlson J E. Perils of polypharmacy: 10 steps to prudent prescribing. *Geriatrics* 1996; 51: 26-35
- Cohen J S. Avoiding adverse reactions. Effective lower-dose drug therapies for older patients. *Geriatrics* 2000; 55: 54-64
- Corcoran M E. Polypharmacy in the Older Patient with Cancer. *Cancer Control* 1997; 4: 419-428
- Damitz B. Arzneimittelverbrauch älterer Menschen in Bremer Alten- und Pflegeheimen unter besonderer Berücksichtigung von Psychopharmaka. Schriftlicher Teil der staatsärztlichen Prüfung. Akademie für öffentliches Gesundheitswesen in Düsseldorf, 1994
- Hanlon J T et al. A Randomized, Controlled Trial of a Clinical Pharmacist Intervention to Improve Inappropriate Prescribing in Elderly Outpatients With Polypharmacy. *The American Journal of Medicine* 1996; 100: 428-437
- Hare G T, Reinhard S C, Brick J H, Tepper C, Zanna M T. Polypharmacy. Reducing adverse events among the elderly in NJ (Part 1). *New Jersey Medicine*. 1999; December, 35-38
- Hare G T, Reinhard S C, Brick J H, Tepper C, Zanna M T. Polypharmacy. Reducing adverse events among the elderly in NJ (Part 2). *New Jersey Medicine*. 2000; January, 29-34
- Hayes K S. Adding medications in the emergency department: Effect on knowledge of medications in older adults. *Journal of Emergency Nursing* 25; 1999: 178-182
- Jones B A. Decreasing Polypharmacy in Clients Most at Risk. *AACN Clinical Issues* 8; 1997: 627-634
- Jylhä M. Ten-year change in the use of medical drugs among the elderly – a longitudinal study and cohort comparison. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 69-79
- Lindley C M, Tully M P, Paramsothy V, Tallis R C. Inappropriate Medication is a Major Cause of Adverse Drug Reactions in Elderly Patients. *Age and Ageing* 1992; 21: 294-300
- Monane M, Matthias D M, Nagle B A, Kelly M A. Improving prescribing patterns for the elderly through an online drug utilization review intervention. *JAMA* 1998; 280: 1249-1252
- Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabilie M. Frequency and cost of serious drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 301-308
- Nelson K M, Talbert R L. Drug-Related Hospital Admissions. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 701-707
- Rochon P, Gurwitz J H. Prescribing for Seniors. Neither Too Much nor Too Little. *JAMA* 2000; 282: 113-115
- Roses A D. Pharmacogenetics and the Practice of Medicine. *Nature* 405; 2000, 15 June 2000: 857-865
- Schmacke N. Stimmen die Schwerpunkte der Gesundheitsversorgung? Indizieren und Begrenzen von Leistungen als Qualitätsmerkmal. *Arbeit und Sozialpolitik* 54; 2000: 16-34
- Schönhöfer P S. Klinik-basierte Erfassung Arzneimittel-bedingter Erkrankungen im Pharmakovigilanz-System (ZKH Bremen). *Arzneimitteltherapie* 1999; 17: Heft 3
- Schröder H, Selke G W. Arzneimittelverordnung nach Alter und Geschlecht. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 1999*, Berlin 1999, 685-695
- Steinbrook R. Patients with Multiple Chronic Conditions – How Many Medications are enough? *NEJM* 1998; 338: 1541-42
- Straand J, Rokstad K S. Elderly patients in general practice: diagnoses, drugs and inappropriate prescription. A report from the More & Romsdal Prescription Study. *Family Practice* 1998; 16: 380-388