

Polypharmakotherapie – mehr Medikamente, weniger Gesundheit?

Ein Ausblick auf den gemeinsamen Kongress von DEGAM, ÖGAM und SÜGAM in Salzburg 2011

Polypharmacotherapy – More Drugs, Less Health?

Andreas Sönnichsen¹

In der kürzlich erschienenen aktuellen Ausgabe des Österreichischen Gesundheitsberichts wird mitgeteilt, dass im Jahr 2008 in Österreich 227 Millionen Packungen Arzneimittel verkauft wurden [1]. Dies entspricht umgelegt auf die Bevölkerung der Alpenrepublik von ca. 8 Millionen einem Konsum von etwa 28 Packungen pro Person und Jahr. Davon entfallen etwa 70 % auf den ambulanten Bereich, wovon wiederum 60 % verschreibungspflichtig sind und 40 % „OTC“ (over the counter) verkauft werden. Es gibt zwar keine genauen Zahlen, aber man kann davon ausgehen, dass 60 bis 80 % der ambulant verschriebenen Rezepte aus der Feder von Allgemeinmedizinern stammen. Damit sind die Hausärzte die größten und wichtigsten Verordner verschreibungspflichtiger Medikamente im österreichischen Gesundheitssystem. Ohne dies genauer recherchiert zu haben, dürften die Zahlen in Deutschland nicht wesentlich anders aussehen.

In Abwesenheit verpflichtender Berichterstattung wissen wir wenig über die absoluten Zahlen hinsichtlich der Häufigkeit und des Schweregrads von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Allerdings sind Schätzungen aufgrund von Studien in anderen Ländern möglich. Nach einer systematischen Übersichtsarbeit zu diesem Thema, die Studien aus zahlreichen Ländern inkludiert, liegt der Median der Nebenwirkungsrate bei 14,9 % pro 1.000 Personen/Monate. Die Rate nimmt sowohl mit dem Alter als auch mit der Anzahl der zugleich verabreichten Medikamente zu [2]. Etwa 20 % aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden als vermeidbar eingestuft, beruhen also auf

Medikationsfehlern. In Österreich untersuchte die Arbeitsgruppe von Schuler mehr als 500 ältere Patienten, die über die interne Notaufnahme der Salzburger Universitätsklinik stationär aufgenommen wurden. Sie konnten bei 17,8 % der Patienten bei der Aufnahme manifeste unerwünschte Arzneimittelwirkungen feststellen [3]. 10,1 % der stationären Aufnahmen standen in direktem Zusammenhang mit einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (z. B. Elektrolytentgleisung nach Diuretika-einnahme). Diese Zahlen sind im Einklang mit internationalen Studien, die zwischen 2,4 und 16,6 % aller akuten Krankenhausaufnahmen unmittelbar der unerwünschten Wirkung von Arzneimitteln zuschreiben [4–7].

Ungefähr 65 % der Salzburger Studienpopulation wies mindestens eine potentiell gefährliche Arzneimittelwechselwirkung auf, und 36,3 % erhielten mindestens eine Substanz, die für ältere Menschen als inadäquat eingestuft ist [3]. Die durchschnittliche Anzahl der eingenommenen Substanzen lag bei 7,5 pro Patient. Auch diese Zahlen stehen mit internationalen Studienergebnissen zur Polypharmakotherapie bei älteren Menschen im Einklang [8].

In einer Pilotstudie, die in fünf allgemeinmedizinischen Ordinationen im Land Salzburg durchgeführt wurde, untersuchten wir 23 konsekutive Patienten mit Polypharmakotherapie (> 5 Medikamente), die im Durchschnitt 11 Substanzen als Dauermedikation einnahmen. Bei diesen Patienten lag je nach verwendeter Interaktionsdatenbank in 60–80 % mindestens eine potentiell gefährliche Interaktion vor [9]. 70 % der Patienten erhielten mindestens eine

Substanz ohne entsprechende evidenzbasierte Indikation. Insgesamt wurden fast 20 % aller Dauermedikamente ohne hinreichende Evidenzbasis verordnet [10].

Bei diesen Zahlen verwundert es nicht, dass Polypharmakotherapie und inadäquate Medikation einen substantiellen Beitrag zur Morbidität, Hospitalisierung und Mortalität der Bevölkerung leisten, wie in zahlreichen Studien gezeigt werden konnte [11, 12]. Trotzdem nimmt Polypharmakotherapie weiter zu, als Folge der Zunahme chronischer Krankheiten im Rahmen der wachsenden Überalterung der Bevölkerung. Von den medizinischen Fachgesellschaften wird die leitliniengerechte Behandlung der das eigene Fachgebiet betreffenden Erkrankungen eingefordert und die mangelhafte medikamentöse Versorgung der Patienten durch die Hausärzte angeprangert. Nach Meinung der Fachvertreter erhalten noch viel zu wenige Patienten mit Herzinsuffizienz und Zustand nach Myokardinfarkt einen β -Blocker, zu wenige Diabetiker sind mit Metformin versorgt, zu wenige Patienten erreichen die Zielwerte für Blutdruck und Lipide. Einem Heer von Depressiven wird die vermeintlich erforderliche antidepressive Medikation vorenthalten. Die Liste könnte endlos fortgesetzt werden.

All diese Empfehlungen und Forderungen lassen außer Acht, dass der Nutzen von Medikamenten an hochselektierten Studienpatienten nachgewiesen wird, die in der Regel lediglich die jeweilige Zielerkrankung aufweisen, meistens deutlich jünger sind und eine wesentlich größere Restlebenserwartung haben als die Patienten, die in der Allgemein-

¹ Institut für Allgemein-, Familien- und Präventivmedizin, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg

Call for Abstracts

Polypharmakotherapie im Spannungsfeld zwischen Klinik und Hausarzt
Forum Medizin 21 der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg
45. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

Kongress der Österreichischen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin

Kongress der Südtiroler Gesellschaft für Allgemeinmedizin

Ab sofort können über die Kongress-Homepage www.forummedizin21.at Abstracts eingereicht und Workshops angemeldet werden. Abgabetermin zur Einreichung ist der 30. April 2011. Die Abstracts werden in einem Peer-Review-Verfahren begutachtet. Die Entscheidung über die Annahme als Vortrag, Workshop oder Poster wird den Autoren Anfang Juni 2011 mitgeteilt.

Neben dem Hauptthema sind folgende Schwerpunktthemen vorgesehen:

- Versorgungsqualität und Patientensicherheit
- Klinische Forschung
- Epidemiologische und praxisepidemiologische Forschung
- Versorgungs- und Gesundheitssystemforschung, neue Versorgungskonzepte
- Weiter- und Fortbildungskonzepte sowie Forschung zur allgemeinmedizinischen Lehre
- Patienteninformation, Patientenleitlinien, Patientenkompetenz und Shared Decision Making
- Leitlinien
- Freie Themen

Wir freuen uns auf zahlreiche Einreichungen aus allen drei Ländern!

Univ.-Prof. Dr. A. Sönnichsen für das Programmkomitee

praxis betreut werden. Polymorbide fallen in den Wirksamkeitsstudien so gut wie immer unter die Ausschlusskriterien. Die Ergebnisse dieser Studien lassen sich also nur sehr bedingt auf das Patientenkollektiv übertragen, das heute in unseren Praxen polypharmakotherapiert wird [13, 14].

Die Studienevidenz für die potentiell schädlichen Effekte von Polypharmakotherapie und inadäquater Verschreibung erfordert ein Umdenken und einen kritischeren Umgang mit Medikamenten. Alleine schon das Weglassen von Medikamenten ohne Evidenznachweis hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte – das trifft beispielsweise auf alle oralen Antidiabetika außer Metformin zu! – und die Vermeidung inadäquater Medikation für ältere Menschen würde zu einer deutlichen Verminderung von Polypharmakotherapie führen. Dies kann durch zahlreiche unterschiedliche Interventionen erreicht werden. In zwei systematischen Übersichtsarbeiten konnten beispielsweise positive Effekte für ein pharmazeutisches Monitoring, für regelmäßigen Medikations-Review durch den behandelnden Arzt, und auch für eine computer-assistierte

Verschreibungskontrolle gezeigt werden [15, 16]. Allerdings gibt es bisher kaum Studien, welche die Auswirkungen der Reduktion von Polypharmakotherapie auf klinisch relevante Endpunkte untersucht haben. Die meisten Studien berichten nur die Anzahl und Art der abgesetzten Medikamente und gesundheitsökonomische Aspekte der Medikationsänderung. Wir benötigen dringend pragmatische Studien, in denen der tatsächliche Benefit für den Patienten durch das Absetzen von Medikamenten im Hinblick auf Hospitalisierung, Morbidität und Mortalität untersucht wird. Zu diesem Thema existieren bislang nur zwei kleinere, nicht-randomisierte Studien einer israelischen Arbeitsgruppe. Bei einer der beiden Studien handelt es sich um eine nicht-randomisierte, aber kontrollierte Pilotstudie, die den Effekt des Absetzens von Medikamenten nach einem definierten Algorithmus in einem palliativen geriatrischen Setting untersuchte [17]. In dieser Studie führte das Absetzen von durchschnittlich 2,8 Medikamenten pro Patient zu einer hochsignifikanten absoluten Risikoreduktion von 24 % bezüglich der Mortalität und von 18 % bezüglich der Ver-

legung von der Pflegestation auf eine stationäre Akuteinrichtung. Nur bei 18 % der Patienten war die Wiederverordnung eines abgesetzten Medikaments zur Symptomkontrolle erforderlich. In der zweiten Studie konnte in einem Prä-post-Design gezeigt werden, dass das Absetzen von durchschnittlich 4,4 Medikamenten pro Patient (bei einem Ausgangswert von 8 Substanzen pro Patient) zu einer Verbesserung von Lebensqualität und kognitiver Funktion führt [18]. Nur 2 % der abgesetzten Medikamente mussten zur Symptomkontrolle erneut verordnet werden.

Zur Verminderung von Polypharmakotherapie wurden verschiedene Strategien vorgeschlagen, die allerdings alle durch einen Mangel an Studienevidenz gekennzeichnet sind. Die ersten Versuche, einen Katalog von Medikamenten zu erstellen, die bei älteren Menschen nicht eingesetzt werden sollten, gehen auf Beers zurück. Dieser Katalog ist als so genannte Beers-Liste bekannt [19–21]. Diese Liste wurde in einem Delphi- und Konsensusprozess von Experten erstellt und wurde nie hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf klinisch relevante Endpunkte untersucht und validiert, was bei aller Anerkennung für die Notwendigkeit einer solchen Liste auch zu substantieller Kritik geführt hat [22]. Das gleiche gilt auch für die kürzlich erschienene PRISCUS-Liste, die in einem ähnlichen Delphi- und Konsensusprozess entstanden ist und eine Adaptation der Beers-Liste auf deutsche Verhältnisse darstellt [23]. Als Alternative wurde ein individualisiertes Vorgehen von Fall zu Fall vorgeschlagen, das durch Überprüfung von Evidenzbasis und Abwägen des möglichen Nutzens gegen die Risiken für jeden Patienten zu einem individuellen Konzept zur Reduktion von Polypharmakotherapie kommt. Auch diese Methode wurde bisher nicht in Endpunktstudien untersucht und erscheint für die tägliche Praxis wenig tauglich [24]. Im Gegensatz hierzu wurde in den oben beschriebenen israelischen Studien ein standardisierbarer und reproduzierbarer Algorithmus angewendet, der allerdings nur für ein palliatives Setting entwickelt wurde und daher den durchschnittlichen hausärztlichen Patienten ebenfalls nicht gerecht wird. Zudem wird von den Autoren selbst die Evaluation dieses Algorithmus in einer randomisiert kontrollierten Studie gefordert [18].

Die STOPP-Kriterien, entwickelt und veröffentlicht von Gallagher (2008) stellen neben der Beers-Liste und ihrer Adaptationen derzeit das am weitesten anerkannte Verfahren zur Reduktion unnötiger, nicht evidenzbasierter und potentiell schädlicher Medikation bei älteren Patienten dar [25]. In einer prospektiven Studie an 715 konsekutiven Krankenhausaufnahmen von älteren Patienten konnte Gallagher zeigen, dass die STOPP-Kriterien in 35 % aller Patienten mindestens eine inadäquate Medikation identifizierten, und dass bei etwa einem Drittel dieser Patienten ein kausaler Zusammenhang zwischen der Medikation und der Krankenhausaufnahme bestand. Hieraus lässt sich postulieren, dass

diese Krankenhausaufnahmen durch die vorherige Anwendung der STOPP-Kriterien vermieden worden wären. Der Beweis dieser Hypothese in einer prospektiven Studie steht allerdings aus.

Dieser kurze Überblick über die Thematik zeigt die dringende Notwendigkeit, sich mit dem Thema Polypharmakotherapie und inadäquater Verschreibung auseinander zu setzen. Noch ist die Studienliteratur hierzu vergleichsweise spärlich, aber die Wichtigkeit wird international in zunehmendem Maße erkannt. Dies hat uns motiviert, den diesjährigen 45. Kongress der DEGAM diesem wichtigen Thema zu widmen und damit die Arbeitsgruppen, die sich im deutschsprachigen Raum mit Poly-

pharmakotherapie beschäftigen, zu vernetzen. Wir erwarten uns eine spannende und lebhaft internationale Diskussion, welche die allgemeinmedizinische Forschung im deutschsprachigen Raum anspornen soll, sich mit dieser Thematik zu befassen.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. A. Sönnichsen
Institut für Allgemein-, Familien-
und Präventivmedizin
der Paracelsus Medizinischen
Privatuniversität Salzburg
Strubergasse 21, A-5020 Salzburg
E-Mail: andreas.soennichsen@pmu.ac.at

Literatur

- Habl C, Bachner F. Das österreichische Gesundheitswesen im internationalen Vergleich. Wien: Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen, 2010
- Thomsen LA, Winterstein AG, Sondergaard B, Haugbolle LS, Melander A. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1411–1426
- Schuler J, Duckelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120: 733–741
- Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della VC, Bernabei R et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1962–1968
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15–19
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200–1205
- Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24: 46–54
- Rathore SS, Mehta SS, Boyko WL, Jr., Schulman KA. Prescription medication use in older Americans: a national report card on prescribing. *Fam Med* 1998; 30: 733–739
- Gundl S, Koper D, Sönnichsen A. Potentielle schwere Interaktionen bei Patienten mit Polypharmazie – Ergebnisse einer Pilotstudie: Unterschiedliche Klassifizierung von Interaktionen in verschiedenen Datenbanken. *German Medical Science* 2010; DOI: 10.3205/10ebm008, URN: urn:nbn:de:0183–10ebm0086
- Koper D, Tache S, Sönnichsen A. Medikation ohne Evidenzbasis (EB) bei Patienten mit Polypharmazie – Ergebnisse einer Pilotstudie. *German Medical Science* 2010; DOI: 10.3205/10ebm112, URN: urn:nbn:de:0183–10ebm1127
- Lau DT, Kasper JD, Potter DE, Lyles A, Bennett RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med* 2005; 165: 68–74
- Frazier SC. Health outcomes and polypharmacy in elderly individuals: an integrated literature review. *J Gerontol Nurs* 2005; 31: 4–11
- Mangin D, Sweeney K, Heath I. Preventive health care in elderly people needs rethinking. *BMJ* 2007; 335: 285–287
- Tinetti ME, Bogardus ST, Jr., Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med* 2004; 351: 2870–2874
- Maeda K. Systematic review of the effects of improvement of prescription to reduce the number of medications in the elderly with polypharmacy. *Yakugaku Zasshi* 2009; 129: 631–645
- Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs Aging* 2003; 20: 817–832
- Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J. The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *Isr Med Assoc J* 2007; 9: 430–434
- Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1648–1654
- Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531–1536
- Beers MH, Ouslander JG, Fingold SF, Morgenstern H, Reuben DB, Rogers W et al. Inappropriate medication prescribing in skilled-nursing facilities. *Ann Intern Med* 1992; 117: 684–689
- 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. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716–2724
- Chutka DS, Takahashi PY, Hoel RW. Inappropriate medications for elderly patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 122–139
- Holt S, Schmiel S, Thurm PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 543–551
- Planton J, Edlund BJ. Strategies for reducing polypharmacy in older adults. *J Gerontol Nurs* 2010; 36: 8–12
- Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing* 2008; 37: 673–679