

**Stellungnahme zur Anfrage des Sachverständigenrates
für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen
hier: Über-, Unter- und Fehlversorgungen mit Arzneimitteln**

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Kay Brune, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie (**DGPT**), Institut für Pharmakologie und Toxikologie, FAU Nürnberg-Erlangen, Fahrstr. 17, D – 91054 Erlangen

Einleitung

Die DGPT sollte als Querschnittsfach nicht zur Therapie einzelner Krankheiten Stellung nehmen. Sie kann hingegen auf erhebliche Defizite, Unter- und Fehlversorgungen auf dem Gebiet der Arzneimittelanwendung in Deutschland hinweisen und Verbesserungsvorschläge machen. Sie sollte mit Nachdruck auf Fehlentwicklungen hinweisen, weil ca. 15% der Kosten in unserem Gesundheitssystem aus der Anwendung von Arzneimitteln entstehen (s. Anlage 1) und ein erheblicher Teil dieser Kosten eingespart werden kann. Der enormen Bedeutung der Arzneimitteltherapie in der Praxis steht eine nur geringe Ausbildung der Anwender, d.h. der Mediziner, Zahnmediziner und Apotheker gegenüber. Daraus ergeben sich folgende Probleme:

1. **Die ungenügende Ausbildung der Studierenden der Medizin, Zahnmedizin und Pharmazie führt zur Über-, Fehl- und Unterversorgung in der Praxis;**
2. **die mangelnde Qualitätskontrolle bei der Anwendung von Arzneistoffen in der Praxis führt zu erheblichen Kosten, Leiden und Todesfällen;**
3. **die unzureichende und zu späte Erkennung von unerwünschten Arzneimitteln bedingt Folgekosten, Leiden und Todesfälle.**

Zu den drei Defiziten wird im Einzelnen wie folgt Stellung genommen:

1. Die ungenügende **Ausbildung** der Studierenden der Medizin, Zahnmedizin und Pharmazie führt zu der mehr oder weniger eratischen Verwendung aller zugelassenen Arzneimittel (Fertigarzneien). Dabei wird in der Praxis zwischen Therapien nach sogenannten „evidence-based“ Prinzipien und aus der Erfahrung resultierenden, durch die Werbung perpetuierten Maßnahmen nicht unterschieden. Aus dieser nicht diskriminierenden Anwendung entstehen gewaltige Kosten, da z.B. die Injektion von sogenannten Homöopathika ins Gelenk ohne gesicherten Wirkungsnachweis zu gewaltigen Kosten durch a) die Injektion selbst, b) das Arzneimittel und c) die nicht eben seltenen Nebenwirkungen wie z.B. Postinjektionsinfektionen führen. Offensichtlich ist für alle nicht „evidence-based“ Maßnahmen das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ. Trotzdem bleibt diese Einsicht in der allgemeinen Praxis ohne Konsequenzen. Besserung ist, außer durch gesetzliche Maßnahmen, nur durch eine gründliche, wissenschaftstheoretisch fundierte Ausbildung in Pharmakologie, Toxikologie und Klinische Pharmakologie zu erzielen. Die in einigen neuen Approbationsordnungsentwürfen vorgesehene weitgehende Eliminierung des Faches Pharmakologie, Toxikologie und Klinische Pharmakologie wird diesen Zustand weiter verschlechtern (vergl. auch Anlage 1).

Eine Lösung bestünde darin, an allen medizinischen Fakultäten Lehrstühle oder Abteilungen für Klinische Pharmakologie zu schaffen, die in der Lage sind, Therapiezyklen am Krankenbett zusammen mit Klinikern durchzuführen.

2. Eine durchgehende **Qualitätskontrolle** der Arzneimittelanwendungen in der Praxis der Klinik oder der ambulanten Versorgung fehlt unseres Wissens in Deutschland vollkommen. Es ist nicht verwunderlich, dass zum Teil die gleichen Wirkstoffe oder Wirkstoffe mit gleichem Wirkungsmechanismus beim gleichen Patienten eingesetzt werden und damit zu einer inadäquaten Wirkung bei erheblichen Nebenwirkungen führen. Zum Beispiel wurden wir kürzlich von einem Patienten zu Rate gezogen, der wegen eines labilen Hochdrucks mit Nifedipin (einem Vasodilatator auf der Basis der CA-Kanalblockade), Molsidomin (einem Vasodilatator auf der Basis einer protrahierten NO-Freisetzung) und wegen seiner stenokardischen Anfälle mit Amylnitrit (ebenfalls ein NO-Donator) vom Facharzt erhielt. Der Patient klagte über orthostatische Beschwerden (zerebrale Minderdurchblutungen, „blackout“) und rasende Kopfschmerzen – nicht verwunderlich, da alle drei angewendeten Arzneistoffe zu einer peripheren Vasodilatation führen und damit das Kreislaufsystem fast jeder Möglichkeit einer orthostatischen Adaptation berauben. Statt einer sinnvollen Hochdrucktherapie, z.B. gemäß den Regeln der American Heart Association, zu wählen, wurde dem Patienten geraten, die Zähne zusammenzubeißen (vergl. auch Anlage 3).

Ähnliche Situationen treten auch auf, wenn vom Hausarzt die Kopfschmerzen mit z.B. Ibuprofen, die Gelenkbeschwerden vom Orthopäden mit z.B. Diclofenacinjektionen und Tumorschmerzen vom Onkologen mit Indomethacin behandelt werden. Die dreifache Gabe von Substanzen des gleichen Wirkungstypes führen notgedrungen zu einer erhöhten Inzidenz von Magen-Darm-Blutungen, Nierenfunktionsstörungen, Blutgerinnungsstörungen etc. (vergl. auch Anlage 2).

Zur Zeit wird versucht, diese Defizite der Qualität der Arzneimitteltherapie durch die Erstellung von Leitlinien zu beheben. Diese Leitlinien werden nicht zum Erfolg führen, solange der Arzt nicht über ein ausreichendes Grundwissen über Arzneistoffe verfügt, um Paradigmenwechsel kurzfristig in Therapieverbesserungen umzusetzen. Mehr Ausbildung durch (medizinische) Pharmakologen kann hier weiterhelfen. Die Pharmakotherapie muss Prüfungsfach nach dem PJ werden und von Pharmakologen (zusammen mit Klinikern) geprüft werden. Systeme zur Qualitätskontrolle der Arzneimitteltherapie in der Praxis müssen entwickelt und implementiert werden (s. unten).

3. Die Deutsche Ärzteschaft, mehr aber noch die Öffentlichkeit, haben bisher nicht realisiert, in welchem Umfang vorhersehbare und vermeidbare **unerwünschte Arzneimittelwirkungen** zu Kosten, Leiden und zu Todesfällen in der Bevölkerung führen. In einem zusammen mit der Hadassah-Universität, Jerusalem, entwickelten, automatisierten (computerisierten) Erfassungssystem konnten wir feststellen, dass die nicht besonders vorgewarnte Ärzteschaft internistischer Stationen hochqualifizierter Kliniken etwa 80% der unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht oder spät erkennen. Selbst nach intensiver Unterweisung in der Erkennung solcher unerwünschter Arzneimittelwirkungen wurden immer noch mehr als 60% **nicht** erkannt. Ein simples, computerisiertes Erfassungssystem war in der Lage, mehr als 60% der auftauchenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen frühzeitig zu erkennen und die Aufmerksamkeit der behandelnden Ärzte darauf zu richten. Schätzungen aufgrund der von uns untersuchten Stationen weisen darauf hin, dass pro Krankenhausbett im Jahr ca. DM 15.000,-

eingespart werden können durch entsprechend geschulte Ärzte und ein simples, automatisiertes, computerisiertes Erfassungssystem. Pro 30-Betten-Station können darüber hinaus zwei Todesfälle und zahlreiche Liegetage pro Jahr vermieden werden (s. Anlage 4).

Zum Erreichen einer durchgreifenden Verbesserung der Nebenwirkungssituation ist es nötig, derartige Systeme in allen Krankenhäusern zu implementieren und ihre Effektivität durch die „in-time“-Erfassung der Diagnosen und Arzneistoffanwendungen zu steigern (elektronisches Krankenblatt). Die entsprechende Datenerfassung und Dokumentation sowie die notwendige Vernetzung wird in den nächsten Jahren möglich. Zur Implementierung derartiger Warn- und Beobachtungssysteme werden dringend klinische Pharmakologen (Toxikologen) und Pharmakoepidemiologen benötigt.

Ohne Zweifel lassen sich noch zahlreiche andere, die Pharmakologie, Toxikologie und Klinische Pharmakologie betreffende Unter-, Über- und Fehlversorgungen im Deutschen Gesundheitswesen ausmachen. Dazu gehört sicher auch die unnütze, weil nicht-therapieadequate **Anwendung zu teurerer oder zu komplexer Arzneimittelgemische**. In Anbetracht der erheblichen Arzneimittelkosten in unserem Gesundheitssystem besteht hier enormer Handlungsbedarf, weil nicht nur gespart werden kann (vermutlich ca. 20-50% der Arzneimittelkosten), sondern die Therapie insgesamt deutlich verbessert werden muss. Um die in der Öffentlichkeit immer wieder breit diskutierte unerwünschten Arzneimittelwirkungen gerade therapeutisch wichtiger Arzneistoffe in den richtigen Rahmen zu stellen, sollten auch die im Schatten der wissenschaftlichen Aufarbeitung neuer, hochwirksamer Arzneimittel stehenden älteren, nie gründlich erforschten Wirkstoffe und Wirkstoffgemische einer entsprechenden Analyse unterzogen werden. Dazu wäre es nötig, öffentlich geförderte Untersuchungen der Wirkungen und Nebenwirkungen wichtiger Altsubstanzen zu initiieren.

Anlage 1: Medizinische und Ökonomische Konsequenzen der Fehlanwendungen von
Arzneimitteln

Prof. Dr. Dr. G. Geisslinger und Prof. Dr. Dr. K. Brune

Anlage 2: Defizite in der Schmerzbehandlung

Prof. Dr. Dr. G. Geisslinger

Anlage 3: Defizite bei der Anwendung kardiovaskulär aktiver Arzneistoffe

Prof. Dr. M. Lohse

Anlage 4: Defizite der Erfassung, Verhinderung und frühzeitigen Behandlung
unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Prof. Dr. Dr. K. Brune und Prof. Dr. Dr. D. Schrenk

Anlage 1

Medizinische und Ökonomische Konsequenzen der Fehlanwendungen von Arzneimitteln

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerd Geisslinger, Zentrum der Pharmakologie, Institut für Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, D – 60590 Frankfurt/M
und

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Kay Brune, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, FAU Nürnberg-Erlangen, Fahrstr. 17, D – 91054 Erlangen

Die GKV wendete 1998 ca. 13% ihrer Gesamtausgaben für ambulante Arzneiverordnungen auf, weitere 10% entfallen für die Arzneimitteltherapie im Rahmen der stationären Behandlung. Der Bundesdeutsche Gesundheitssurvey 1998 des Robert-Koch-Institutes zeigte ferner bei einer repräsentativen Stichprobe, dass ca. 52% aller Befragten innerhalb der letzten 12 Monate wenigstens eine Medikamentenverschreibung erhielten. Bei der Gruppe der >45-Jährigen wurden bei ca. 36% täglich mindestens ein blutdrucksenkendes Medikament eingesetzt. Es ist inzwischen belegt, dass eine rationale und konsequente Therapie von chronischen Erkrankungen aus dem Herz-Kreislauf-Bereich (koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Hypertonie) und im Bereich von Stoffwechselerkrankungen (Diabetes, Hyperlipidämien) zu einer Verbesserung von Prognose, Lebensqualität sowie zur Vermeidung von Behinderungen und Krankenhausaufenthalten führt.

Dieser enormen Bedeutung der Arzneimitteltherapie steht eine nur relativ geringe Unterweisung der verordnenden Ärzte gegenüber. Der Unterricht in Arzneimitteltherapie ist in der gegenwärtigen Approbationsordnung auf den Kursus der allgemeinen Pharmakologie und Toxikologie im 2. klinischen Semester sowie den Kursus der speziellen Pharmakologie im 5. klin. Semester beschränkt. Eine regelmäßige und die klinische Ausbildung begleitende Veranstaltung zur Arzneimitteltherapie gibt es nicht. Nach Erhalt der Approbation beruht die ärztliche Weiterbildung hinsichtlich der Arzneimitteltherapie weitgehend auf dem unkontrollierten Angebot der pharmazeutischen Industrie.

Dieser Umstand mag auf der anderen Seite Grundlage für die alarmierenden Schätzungen sein, dass -je nach Indikationsgebiet- 20 - 60% aller Arzneimittelverordnungen als nicht angemessen anzusehen sind. Hierzu gehören sowohl eine Übertherapie (Polypragmasie) besonders bei älteren Patienten, wie auch eine Unterversorgung mit essentiellen Wirkstoffen sowie das Nichtbeachten von Kontraindikationen oder Arzneimittelinteraktionen. Es liegen ferner Schätzungen vor, nach denen für die Folgen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen jährlich ca. 1 Milliarde DM - vorwiegend für stationäre Aufnahmen - anfallen, wobei 1/3 dieser Nebenwirkungen bei Beachtung von einfachen Grundregeln der Pharmakotherapie - z.B. Einschränkung der Dosis mancher Arzneistoffe bei schlechter Nierenfunktion- vermeidbar sind. Es ist für die Pharmakologie als einziger Repräsentant eines „therapeutischen“ Querschnittfaches daher wichtig, auf diese Fehlversorgung und Ausbildungsdefizite hinzuweisen und – erneut - auf ihre Schlüsselfunktion bei der Aus- und Weiterbildung von Ärzten hinzuweisen. Die Defizite können hierbei in drei Bereiche gegliedert werden:

- **Lehre:** Ungenügende Ausbildung der Studierenden der Medizin und Zahnmedizin in Arzneimitteltherapie mit daraus resultierenden Problemen bei der Strukturierung eines therapeutischen Konzeptes für die Behandlung des einzelnen Patienten.
- **Weiterbildung:** Ungenügende Weiterbildung von Ärzten, mit daraus resultierenden Problemen bei der Umsetzung aktueller und evidenzbasierter Therapiekonzepte
- **Nebenwirkungen:** Unzureichende Kenntnis von Ursachen, Erscheinungsformen und Vermeidungsstrategien von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Für jeden Bereich bieten sich Lösungsansätze an, die auf der festen Verankerung des Fachgebietes Pharmakologie und besonders der Ausrichtung „Klinische Pharmakologie“ in die ärztliche Aus- und Weiterbildung, in Einrichtungen zur Qualitätssicherung im Gesundheitswesen und in Institutionen der Arzneimittelsicherheit beruhen. Die Pharmakologie bietet sich hierbei neben der klassischen Forschungsorientierung auch als methodenorientiertes Fach an, welches Instrumente zur Wissensvermittlung sowie der Epidemiologie aufgreift.

Lehre: Hinsichtlich der studentischen Ausbildung ist ein ausreichendes und über die verschiedenen Studienabschnitte verteiltes Lehrangebot in Arzneimitteltherapie unerlässlich. Die Fakultäten sollten dazu ermuntert werden, innovative Lehrkonzepte zu fördern, in denen z.B. Pharmakologen zusammen mit Physiologen und Biochemikern und Klinische Pharmakologen zusammen mit Klinikern eine fächerübergreifende Lehre anbieten. Besonders wichtig erscheint die Verankerung der Klinischen Pharmakologie im Praktischen Jahr oder -vorausgreifend für weitere Überarbeitungen der ÄappO - einem künftigen anderen klinischen Lehrabschnitt. Bereits in der klinischen Ausbildung müssen Studenten an die Prinzipien der „Evidence-based-Medicine“ herangeführt und mit der Rolle von Leitlinien vertraut gemacht werden. Grundlage für das Verständnis und die sachgerechte Anwendung von Leitlinien ist aber ein fundiertes Grundwissen in der Arzneimittellehre, um Leitlinien nicht als „Kochbücher“ für die Behandlungsführung zu mißbrauchen.

Die zunehmende Bedeutung umwelttoxikologischer Fragestellungen in der Medizin sowie die wachsenden Bedenken der Bevölkerung hinsichtlich der Toxizität von Arzneistoffen, aber auch von Chemikalien in Haushalt und Baugewerbe sowie beim Zahnersatz/füllungen muß ebenfalls beachtet werden. Es sollte daher in jeder Fakultät wenigstens ein, in diesen Fragestellungen kompetenter Hochschullehrer in die Lehre eingebunden sein.

Weiterbildung: Der rasche Wandel bei Therapiekonzepten in der Medizin macht eine lebenslange Weiterbildung von Ärzten unabdingbar, um den Wissenstand nicht auf dem Niveau der Studienjahre zu konservieren. Andererseits sollte die Weiterbildung auch nicht allein auf Veranstaltungen der pharmazeutischen Industrie stattfinden, wenngleich auch hier durchaus differenzierte Vorträge angeboten werden. Eine unangemessene Pharmakotherapie ist meist Folge eines nicht mehr aktuellen oder nicht ausreichenden Wissenstandes der praktizierenden Ärzte.

Ein Blick in das gegenwärtige Arbeitsfeld der Mitglieder unserer Gesellschaft sowie deren Präsenz an allen medizinischen Fakultäten, in der forschenden Arzneimittelindustrie, in Ministerien und nachgeschalteten Behörden zeigt, dass unser Fachgebiet den von uns oben skizzierten Anforderungen zur Sicherstellung einer modernen und sicheren Arzneimitteltherapie auch personell gewachsen ist. Die Gesellschaft (ca. 2.500 Mitglieder) verzeichnet gegenwärtig pro Jahr ca. 50 Neuzugänge vorwiegend jüngerer Kolleginnen

und Kollegen, Institute oder Abteilungen für Klinische Pharmakologie und Toxikologie sind an einigen medizinischen Fakultäten eingerichtet worden, an anderen werden sie angestrebt, da als unabdingbar bzw. wünschenswert angesehen (vergl. Stellungnahme des Wissenschaftsrates zur Klinischen Pharmakologie und zur Toxikologie).

Anlage 2

Defizite in der Schmerzbehandlung

Prof. Dr. med. Dr. rer.nat. Gerd Geisslinger, Zentrum der Pharmakologie, Institut für Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, D – 60590 Frankfurt/M

16% aller in der allgemeinärztlichen Praxis behandelten Patienten führen chronische Schmerzen des Bewegungsapparates als Leitsymptom an, die Behandlung von degenerativen Gelenkerkrankungen umfasst ca. 25% der gesamten ärztlichen Leistungen in der Allgemeinpraxis (1). In epidemiologischen Untersuchungen gaben 51% der befragten Personen am Untersuchungstag Schmerzen an, 8% litten unter schweren persistierenden Schmerzsyndromen, die zu deutlichen Funktionseinschränkungen führten (2). Mit diesen Zahlen zur Inzidenz von Schmerzen gut übereinstimmend, entfallen ca. 13% des GKV-Arzneimittelumsatzes auf die Indikationsgruppe Analgetika/Antirheumatika (3). Der Bundesgesundheitsurvey 1998 zeigte bei Personen < 45 Jahren für die tägliche Einnahme eines Schmerzmittels (im Sinne des chronischen Gebrauches) eine Rate von ca. 3% an. Bei Personen > 45 Jahren nahmen bis zu 9% täglich ein Schmerzmittel oder Antirheumatikum ein (4). Der Selbstmedikationsanteil bei Analgetika liegt bei ca. 30%.

Analgetika sind in ca. 25% aller wegen Arzneimittelnebenwirkungen verursachten Krankenhausaufnahmen involviert, hier zumeist wegen Magen und Darm-Ulcera und Blutungen (5). Die Einnahme von NSAID ist bei prädisponierten Patienten ferner ein Risikofaktor für eine Einschränkung der Nierenfunktion (6) und kann die Wirksamkeit einer Behandlung mit Antihypertensiva einschränken. Seit diesem Jahr sind Vertreter einer neuen Substanzklasse, der sog. selektiven COX-2-Inhibitoren, auf dem Markt. Trotz günstigerem Sicherheitsprofil hinsichtlich der Inzidenz von Magen-Darm-Beschwerden, sind diese jedoch nicht in allen Bereichen den herkömmlichen Antirheumatika/Analgetika wie Ibuprofen, Diclofenac oder Aspirin überlegen (7). Ein genereller Einsatz dieser teuren Wirkstoffe z.B. bei akuten Schmerzen ist nicht angezeigt.

Im Gegensatz zu dieser „Überversorgung“ steht immer noch die Unterversorgung von Patienten mit starken Schmerzen z.B. nach Operationen oder bei Tumorleiden mit Opioiden bzw. die Nutzung der Möglichkeiten von „integrierten“ Therapiekonzepten (d.h. Gabe von Opioiden zusammen mit anderen Analgetika, Antidepressiva und anderen die Schmerzen beeinflussenden Wirkstoffen, 8). Die Versorgung chronischer Schmerzpatienten ist besonders im niedergelassenen Bereich nicht ausreichend. Bei der Verschreibung von Analgetika treten bestimmte Fehlermuster immer wieder in Erscheinung:

- Opiode werden in der ambulanten Tumorschmerztherapie nicht ausreichend genutzt. Der Opioidverbrauch in Deutschland, berechnet als standardisierte Tagesdosierungen (30 mg Morphinäquivalent) pro Million Einwohner liegt weit unter den Verbrauchszahlen in England und Dänemark (10). Nach den Ergebnissen anderer Untersuchungen aus Deutschland erhält die überwiegende Mehrheit der Tumorpatienten selten oder nie Opiode zur Schmerzlinderung (11).
- Schmerztherapeutische Leitlinien werden nicht eingehalten.

Eine Möglichkeit zur Behebung der Defizite in der Behandlung chronischer Schmerzen könnten Netzwerke zwischen den spezialisierten Klinikabteilungen und niedergelassenen Ärzten darstellen, in die auch klinische Pharmakologen eingebunden sind. Ferner müssen schmerztherapeutische Konzepte frühzeitig in

der Lehre vermittelt werden. Eine die Therapie begleitende Versorgungsforschung kann Faktoren, die zu unangemessenen Analgetika-Gebrauch führen, analysieren. Ferner sind Forschungsansätze sinnvoll, die auf der Basis molekularbiologischer Untersuchungen eine Individualisierung der Schmerztherapie erlauben. Dieses betrifft z.B. Rezeptorpolymorphismen für Opioidrezeptoren und für Transportsysteme von Opioiden über die Blut-Hirn-Schranke.

Literatur

1. Kerek-Bodden H, et al. Diagnosespektrum und Behandlungsaufwand des allgemeinärztlichen Patientenlientels. Z ärztl Fortbild Qual Sich 2000; 94: 21-30
2. Kohlmann T. Schmerzen in der Lübecker Bevölkerung. Schmerz 1991; 5: 208-213
3. Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungsreport 96. G. Fischer-Verlag, Stuttgart 1996
4. Knopf H, Melchert HU. Subjektive Angaben zur täglichen Anwendung ausgewählter Arzneimittelgruppen-Erste Ergebnisse des Bundesgesundheitsveys 1998. Gesundheitswesen 1999; 61 (S2): S151-S157
5. Schneitman-McIntyre O et al. Medication misadventures resulting in emergency department visits at an HMO medical center. Am J Health-System Pharmacy 1996; 53: 1416-22
6. Henry D et al. Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case-control study. Br J Clin Pharmacol 1997; 44: 85-90
7. Hinz B, Brune K. Specific COX-2 inhibitors: prospects of therapy with new analgesic and anti-inflammatory substances. Wien Klein. Wochenschrift 1999; 12: 103-112.
8. World Health Organisation. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. 2. Auflage 1996, Herausgeber: WHO Genf
9. Radbruch L et al. Defizite in der Therapie chronischer Schmerzen (Teil 1). Z ärztl Fortbild Qual Sich 2000; 94: 373-378
10. Zenz M et al. Opiophobia and cancer pain in Europe. Lancet 1993; ii: 1075-1076
11. Lindena G, Müller S. Die Betäubungsmittelverschreibung aus Sicht von klinischer Forschung und Marktforschung. Schmerz 1996; 10: 319-325

Anlage 3

Defizite bei der Anwendung kardiovaskulär aktiver Arzneistoffe

Prof. Dr. med. Martin Lohse, Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität, Versbacher Str. 9,
D – 97078 Würzburg

Chronische Erkrankungen des kardiovaskulären Systems sind von erheblicher medizinischer und sozialer Relevanz: Herzinsuffizienz, Arteriosklerose, Herzinfarkt, Schlaganfall sind entscheidende Endpunkte dieser Erkrankungen. Sie machen die größte Gruppe der Todesursachen in der Bundesrepublik aus, und angesichts der zunehmend alternden Bevölkerung wird ihre Prävalenz und Bedeutung in Zukunft noch weiter zunehmen.

Kaum ein Feld der klinischen Medizin ist durch so genaue und große Studien und daraus abgeleitete Therapierichtlinien charakterisiert wie das der kardiovaskulären Medizin. Zahlreiche kontrollierte therapeutische Langzeitstudien dokumentieren die Bedeutung einzelner und kombinierter Arzneitherapien bei der Behandlung und Prävention dieser Erkrankungen. Dies sei beispielhaft an der Herzinsuffizienz dokumentiert, für die gerade in den letzten beiden Jahren entscheidende neue Erkenntnisse gefunden und publiziert wurden:

Durch jeweils an Tausenden von Patienten durchgeführten Langzeit-Studien gesichert ist die Anwendung von ACE-Hemmern (z.B. CONSENSUS 1987, SOLVD 1992), Herzglykosiden (Digitalis Investigation Group 1997), Beta-Rezeptorenblockern (Packer 1996, CIBIS-II 1999, MERIT-HF 1999) und Spironolacton (Pitt et al. 1999). Darüber hinaus scheinen Thiazid- oder Schleifen-Diuretika auch bei Fehlen entsprechend großer Studien indiziert zu sein (Brater 1998). Aus diesen Daten sind entsprechende Therapieleitlinien für die verschiedenen Stadien der Herzinsuffizienz durch nationale und internationale Organisationen aufgestellt worden (American Heart Association 1995, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 1998, European Society of Cardiology 1997, Hoppe und Erdmann 1998). Diese Leitlinien stimmen auf Grund der guten Datenlage sehr eng überein, so dass die Therapie der Herzinsuffizienz zwar auf Grund von Co-Morbidität oder Unverträglichkeiten in Einzelfällen variieren kann, im wesentlichen jedoch die gleichen Komponenten der Therapieschemata beinhalten sollte. Damit stellt diese Indikation ein hervorragendes Beispiel für eine Therapie auf Grund empirischer Daten ("evidence-based medicine") dar (Osterziel und Dietz 2000).

Diese Empfehlungen sind jedoch in der Praxis erst zu einem sehr geringen Teil umgesetzt. So werden in Deutschland (*Daten von 1999*) 402 Mio. Tagesdosen Digitalisglykoside verordnet, daneben aber auch 122 Mio. Tagesdosen nicht ausreichend definierter Glycosid- und Crataegus-Extrakte, die in keinen Therapie-Leitlinien auftauchen (Scholz 1999). Bei einer Gesamtverordnungszahl von 882 Mio. Tagesdosen Diuretika ist angesichts des breiten Indikationsfeldes für Diuretika (Hypertonie, Ödeme, frühe Stadien der Herzinsuffizienz) im Vergleich zu den Digitaliszahlen bereits eine Unterversorgung anzunehmen (Osswald und Mühlbauer 1999). Gravierend sind die Defizite jedoch vor allem bei den neueren Therapierichtungen: die Verordnungen von Betarezeptorenblockern mit der Indikation Herzinsuffizienz lagen bei nur 42 Mio. Tagesdosen (Lemmer 1999), die von Spironolacton bei 44 Mio. Tagesdosen (Osswald und Mühlbauer

1999). Daraus ergibt sich - allein im Vergleich zur Digitalistherapie - eine Unterversorgung mit diesen modernen Therapieverfahren. Berücksichtigt man darüber hinaus, dass Herzglykoside nur bei den schwereren Stadien der Herzinsuffizienz indiziert sind und hierfür relativ häufig Kontraindikationen bestehen, so liegt die (adequate) Versorgung herzinsuffizienter Patienten mit Betarezeptorenblockern und Spironolacton vermutlich unter 5%. Dies würde sich auch mit den epidemiologischen Daten von mindestens 1 Mio. herzinsuffizienten Patienten in Deutschland decken. Ebenso decken sich diese Daten mit denen aus Studien: so werden z.B. auch in der jüngsten großen Studie zur Herzinsuffizienz, der RALES-Studie, nur etwa 10% der Patienten mit Betarezeptorenblockern behandelt (Pitt et al. 1999).

Diese massive Unterversorgung besteht, obwohl für Betarezeptorenblocker wie für Spironolacton jeweils eine Reduktion der Mortalität von ca. 30% nachgewiesen wurde. Eine Hochrechnung auf die deutsche Bevölkerungwürde selbst bei zurückhaltendsten Schätzungen konnte zu einer Mortalitätsreduktion von mindestens 30.000 Patienten pro Jahr führen, sowie eine Reduktion der Morbidität incl. der Notwendigkeit der Krankenhausaufnahme für weitaus größere Zahlen von Patienten.

Die Schwierigkeiten der Umsetzung neuer Erkenntnisse und Leitlinien liegt sicher auch darin, dass in den letzten Jahren Paradigmenwechsel erfolgt sind. Besonders augenfällig ist dies bei den Betarezeptorenblockern, die früher als kontraindiziert galten, seit einigen Jahren aber als klar indiziert (Lohse 1999). Damit angehende und praktizierende Ärzte diesen Paradigmenwechsel nachvollziehen und mitgestalten können, ist es notwendig, dass sie auch die zu Grunde liegenden Mechanismen verstehen. Diese ergeben sich aus den experimentellen Arbeiten der letzten Jahre, die zeigen konnten, dass im transgenen Tiermodell Herzinsuffizienz durch verstärkte Aktivität von β_1 -adrenergen Rezeptoren ausgelöst werden kann (Engelhardt et al. 1999), und dass β_1 -adrenerge Stimulation von Herzmuskelzellen zu Zelltod führen kann (Zaugg et al. 2000). Diese Ergebnisse machen verständlich, dass es trotz der positiv inotropen Wirkungen der β -adrenergen Rezeptoren wichtig ist, diese wegen der hohen Sympathikusaktivität bei Herzinsuffizienz zu blockieren (Lohse 1999).

Auf der letzten Tagung der American Heart Association vorgestellte (noch nicht publizierte) Daten zeigen, dass Fachärzte in Schnitt 7 Jahre, Nicht-Spezialisten 14 Jahre brauchen, neue Erkenntnisse landesweit umzusetzen. Diese Situation zu verbessern, setzt voraus:

1. dass angehende und praktizierende Ärzte vermehrt die Fähigkeit erwerben, experimentelle und klinische wissenschaftliche Erkenntnisse zu verstehen und umzusetzen,
2. dass die Orientierung der Therapien an wissenschaftlichen Erkenntnissen und Therapieleitlinien optimiert und beschleunigt wird,
3. dass das Bewußtsein dafür geschärft wird, dass sich auf Grund neuer Erkenntnisse Therapierichtlinien erheblich wandeln können und
4. dass dies durch entsprechende Verstärkung von Aus- und Weiterbildungsmaßnahmen in Pharmakologie und Klinischer Pharmakologie realisiert wird.

Literatur

American Heart Association/American College of Cardiology (1995) Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure. *Circulation* 92, 2764-2784.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (1998) Empfehlungen zur Therapie der chronischen

Herzinsuffizienz. Arzneiverordnung in der Praxis, Sonderheft 10, 1-16.

Brater DC (1998) Diuretic therapy. N. Engl. J. Med. 339, 387-395.

CIBIS-II Investigators and Committees (1999) The cardiac insufficiency bisoprolol study II (Cibis-II): a randomised trial. Lancet 353,9-13.

CONSENSUS Trial Study Group (1987) Effects of enalapril on mortality in severe cardiac failure. N. Engl. J. Med. 316,1429-1435.

Digitalis Investigation Group (1997) The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N. Engl. J. Med. 336,525-533.

Engelhardt S, Hein L, Wiesmann F, Lohse MJ (1999) Progressive hypertrophy and heart failure in α -adrenergic receptor transgenic mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 7059-7064.

European Society of Cardiology (1997) Guidelines: The treatment of heartfailure. Eur. Heart J. 18, 736-753.

Hoppe UC, Erdmann E (1998) Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung). Z. Kardiol. 87, 645-661.

Lemmer B (1999) Betarezeptorenblocker. In: Arzneiverordnungsreport 1999 (Hrsg. Schwabe U, Paffrath D), Springer 1999, S. 214-223.

Lohse MJ (1999) Pharmakologie der α -Rezeptorenblocker. Herz/Kreisl.31, Suppl. III, 5-8.

MERIT-HF Study Group (1999) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure. Lancet 353, 2001-2007.

Osswald H, Mühlbauer B (1999) Diuretika. In: Arzneiverordnungsreport1999 (Hrsg. Schwabe U, Paffrath D), Springer 1999, S. 294-305.

Osterziel KJ, Dietz R (2000) Aktueller Stand der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Internist 41, 137-144.

Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH (1996) The effect of carvedilol on morbidity and mortality inpatients with chronic heart failure. New Engl. J. Med. 334,1349-1355.

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality inpatients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N. Engl. J. Med. 341,709-717.

Scholz H (1999) Kardiaka. In: Arzneiverordnungsreport 1999 (Hrsg. Schwabe U, Paffrath D), Springer 1999, S. 358-363.

SOLVD Investigators (1992) Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N. Engl. J. Med. 327, 685-691.

Zaugg M, Xu W, Lucchinetti E, Shafiq SA, Jamali NZ, Siddiqui MA (2000) Beta-adrenergic receptor subtypes differentially affect apoptosis in adultrat ventricular myocytes. Circulation 102, 344-50.

Anlage 4

Defizite der Erfassung, Verhinderung und frühzeitigen Behandlung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Kay Brune, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, FAU Nürnberg-Erlangen, Fahrstr. 17, D – 91054 Erlangen

und

Prof. Dr. med. Dr. rer.nat. Dieter Schrenk, Universität Kaiserslautern, Lebensmittelchemie & Umwelttoxikologie, Erwin-Schrödinger-Straße, D – 67663 Kaiserslautern

International hat die Erfassung, Verhinderung und frühzeitige Behandlung unerwünschter Arzneimittelwirkungen in den vergangenen Jahren besonderes Interesse gefunden. Zunächst waren es vor allem amerikanische und ausländische Autoren (Brennan et al, 1991¹, Bates et al, 1995 und 1997²), die nachweisen konnten, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu selten und im Allgemeinen zu spät erfasst werden und dass aufgrund dieser Fehlleistungen erhebliche Kosten für das Gesundheitssystem (Classen et al, 1991³), aber auch Leiden und Todesfälle entstehen (Dartnell et al, 1996⁴). Alvarez-Requejo⁵ et al belegten, dass ähnliche Probleme auch in Europa auftreten. Diese offensichtlich gravierende Unterversorgung und Fehlversorgung hat zu einer Reihe von Ansätzen zur Verbesserung der Situation geführt. Classen et al⁽³⁾ haben, genau wie wir (Brune, Levy und Mitarbeiter^(6,7,8)), versucht, computerisierte Frühwarn- und Erfassungssysteme zu erproben, um nicht nur zu einer verbesserten Versorgung des Patienten, sondern auch zu Einsparung von Kosten und zum Vermeiden von Leiden und Todesfällen zu gelangen. Wir gingen davon aus, dass mit Hilfe solcher Systeme auch der Wissens- und Erfahrungsstand der Ärzte erhöht und ihre pharmakotherapeutische Kompetenz vermehrt wird. Derartige Computersysteme sind inzwischen in Originalarbeiten und Übersichtsarbeiten von anderen (Classen et al, 1991⁽³⁾) und uns (Azaz-Livshits et al⁶, 1998, Dormann et al, 2000⁷, Levy et al⁸, 1999 und Tegeder et al, 1999⁹) implementiert und beschrieben worden. Alle Untersuchungen zeigen, dass hier mit einem relativ geringem Einsatz von Mitteln innerhalb kürzester Frist dramatische Verbesserungen sowohl der ärztlichen Qualität als auch der Arzneimittelsicherheit (für den Patienten) erreicht werden können.

So lässt sich abschätzen, dass durch die Einführung der bereits vorhandenen computerisierten Erfassungssysteme die Fähigkeit der behandelnden Ärzte, unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu entdecken, vervielfacht wird und dass sich pro Bett der inneren Medizin etwa DM 15.000,-/Jahr einsparen lassen. Für eine 30-Betten-Station lässt sich abschätzen, dass ein bis zwei Todesfälle/Jahr verhinderbar sind (Details s. Krebs et al, 2000¹⁰).

Es erscheint plausibel, dass die fortschreitende Datenakquisition und –verarbeitung in Krankenhäusern der höchsten Versorgungsstufe, aber niedrigerer Kompetenz, ja sogar in Gemeinschaftspraxen sehr bald zu erheblichen Verbesserungen bei Versorgungsdefiziten führen können. Dieses lässt sich als sicher voraussagen für den Fall, dass in den nächsten zwei Jahren die meisten Stationen auf elektronische Krankenblätter umgestellt werden, deren Datenpool die sofortige Verarbeitung von Diagnosen, Symptomen und verwendeten Arzneimitteln erlaubt. Ein derartiges Erfassungssystem kann dann durch Datenbanksupportsysteme ergänzt werden, die für jeden Verdachtsfall einer möglichen unerwünschten

Arzneimittelwirkung oder einer Arzneimittelinteraktion instantan alle bereits bekannten Erkenntnisse zum Thema bereitstellt. Solche Systeme können nur durch Pharmakologen, Klinische Pharmakologen (insbesondere Pharmakoepidemiologen) entwickelt und implementiert werden.

Es erscheint uns sehr plausibel, dass bei strenger Kostenkontrolle mit Hilfe der von uns und anderen beschriebenen computerisierten Erfassungs- und Warnsysteme erhebliche Defizite bei Über-, Unter- und Fehlversorgungen aufgedeckt, verhindert oder frühzeitig interventionell behoben werden können.

Literatur:

1. Brennan TA et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med* 1991;324: 370-6
2. Bates DW et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995 274: 29-34 und
Bates DW et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA* 1997;277: 307-11
3. Classen DC et al. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA* 1991 Nov 27;266(20): 2847-51 und
Classen DC et al. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997; 277: 301-6
4. Dartnell JG et al. Hospitalisation for adverse events related to drug therapy: incidence, avoidability and costs. *Med J Aust* 1996; 164: 659-62
5. Alvarez-Requejo A et al. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998; 54: 483-8
6. Azaz-Livshits T et al. Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: pilot study. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45: 309-314
7. Dormann H et al. Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalisation: computerised monitoring versus stimulated spontaneous reporting. *Drug Saf* 22; 2000: 161-8
8. Levy M et al. Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: implementation. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;54: 887-92
9. Tegeder I et al. Retrospective analysis of the frequency and recognition of adverse drug reactions by means of automatically recorded laboratory signals. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;47: 557-564
10. Krebs et al. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Vermeidung, Erfassung und frühe Intervention durch ein computergestütztes Frühwarnsystem. *DMW* 2000; im Druck