

AMB 2015, 49, 53

Empfehlungen zum Arzneimittel-Monitoring

Seit 2013 existiert eine S1-Handlungsempfehlung (informeller Konsens eines Expertengremiums) der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), in der Vorschläge zum routinemäßigen Labor-Screening hinsichtlich kritischer Schädigungen durch Arzneimittel gemacht werden (1). Die Hausärzte nennen in einer Liste insgesamt 26 Arzneimittel, bei denen nach ihrer Einschätzung aus Sicherheitsgründen Labortests in bestimmten Intervallen erforderlich sind. Auf der Liste stehen (alphabetisch): ACE-Hemmer/Sartane, Agomelatin, Amiodaron, Azathioprin, Carbamazepin, Chloroquin, Clozapin, Cyclophosphamid, Dabigatran/Rivaroxaban, Digitalis, Diuretika, Dronedaron, „Kortison > 7,5 mg/d“, Leflunomid, Lithium, Mesalazin, Methotrexat, NM-Heparin, Olanzapin, Phenprocoumon, Phenytoin, Primidon, Risperidon, Sulfasalazin, Statine, Thiamazol, Valproat. An Hand der einzelnen Fachinformationen und einem unsystematischen Literatur-Review wurden die zu kontrollierenden Serum-Parameter sowie die erforderliche Dauer und die Intervalle der Kontrollen festgelegt.

Ausgangspunkt dieser Initiative war die Auseinandersetzung der Hausärzte mit dem Thema Polypharmazie, die häufig mit Nebenwirkungen verbunden ist, besonders bei multimorbiden Patienten. Die Prävalenz unerwünschter Arzneimittelereignisse (UAE; zu Definitionen UAE bzw. Nebenwirkungen s. 2) beträgt beispielsweise nach einer Querschnittsuntersuchung in nordrhein-westfälischen Pflegeeinrichtungen 12,4/100 Heimbewohnermonate (3). Das heißt, von 100 Bewohnern einer Pflegeeinrichtung ist einmal im Monat eine Nebenwirkung zu erwarten. 16% dieser Nebenwirkungen wurden in der Studie von Thürmann und Jähde als schwerwiegend oder lebensgefährdend eingeschätzt und 14% führten deswegen zu Krankenhauseinweisungen. Ungefähr 60% dieser Nebenwirkungen waren nach Einschätzung der Autoren vermeidbar. Die meisten vermeidbaren stationären Aufnahmen durch Nebenwirkungen entstehen durch Diuretika, Antikoagulanzen und nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID). Da sich ein großer Teil der Nebenwirkungen im Blut widerspiegelt (Anämie, Verschlechterung der Nierenfunktion, Stoffwechsellentgleisungen usw.) besteht offenbar die Hoffnung, dass mit Hilfe von

Routinekontrollen von Laborwerten zumindest ein Teil der Nebenwirkungen rechtzeitig erkannt und schlimmere Schäden vermieden werden können.

Das Dilemma beim Arzneimittel-Monitoring im Hinblick auf die Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) ist, dass prinzipiell jedes wirksame Arzneimittel zu jeder Zeit eine Nebenwirkung verursachen kann. Am Beispiel der Diuretika kann der Sinn – und vielleicht auch Unsinn – von Routinekontrollen dargestellt werden. In den Fachinformationen der meisten Diuretika werden „regelmäßige Kontrollen“ der Kalium- und Natriumwerte im Serum empfohlen, insbesondere bei älteren Patienten oder bei Niereninsuffizienz (4). Blutkontrollen zum Erkennen von Elektrolytstörungen gehören also zu einer fachgerechten Anwendung von Diuretika. Doch erhöhen solche „regelmäßigen“ Kontrollen tatsächlich die AMTS?

Die meisten Elektrolytentgleisungen unter Diuretika ereignen sich in den ersten Behandlungstagen (5). Sie können durch eine Blutentnahme innerhalb von 7-14 Tagen nach Therapiebeginn erkannt werden. Spätere Elektrolytentgleisungen treten meist in Zusammenhang mit interkurrenten Symptomen auf wie Diarrhö oder Erbrechen sowie durch Interaktionen mit anderen Arzneimitteln. Es stellt sich daher die Frage, ob halbjährliche Elektrolytkontrollen, wie sie in der DEGAM-S1-Handlungsempfehlung empfohlen werden, tatsächlich die AMTS verbessern. Sind solche Routine-Kontrollen nicht eine Überdiagnostik, möglicherweise mit eigenen Nebenwirkungen, weil sie eine falsche Sicherheit suggerieren oder weil sie unnötige Handlungen auslösen können?

Andererseits scheint es durchaus plausibel, gerade bei älteren Patienten, die viele Arzneimittel einnehmen, oder bei Patienten in Pflege- und Langzeiteinrichtungen, halbjährlich einen allgemeinen „Laborcheck“ durchzuführen. Dies scheint sinnvoll auch im Hinblick auf die vielen Arzneimittel, die bei längerer Anwendung die Leber schädigen können oder die in ihrer Dosis reduziert werden müssen, wenn die Nierenfunktion abnimmt (z.B. Antikoagulanzen). Es ist noch zu klären, ob solche Laborkontrollen generell zu einer rationalen Arzneimitteltherapie gehören, ebenso wie das regelmäßige Screening auf neue Symptome, die Zeichen einer

Nebenwirkung sein könnten. Diese wichtige Frage kann allerdings nur in größeren prospektiven Interventionsstudien beantwortet werden.

Der vorgestellten DEGAM-Liste liegen keine Interventionsstudien und kein systematisches Review zu Grunde. Auch ist die Liste der kritischen Arzneimittel sicher unvollständig (z.B. NSAID). Sie wirkt eher zufällig als systematisch. Die vorgeschlagenen Tests sind zudem eine Mixtur aus klassischem Drug-Monitoring (Messung von Wirkspiegeln), Überwachung von Organfunktionen (Blutbild, TSH, etc.) sowie Leitmessungen zur Dosisanpassung (Kreatinin, INR). Andere wichtige Kontrollparameter wie EKG-Untersuchungen bei QT-Zeit-verlängernden Arzneimitteln oder der Mini-Mental-Status-Test (MMSE) oder Mobilitätstests bei Behandlung mit Psychopharmaka fehlen. Die DEGAM-Liste kann daher nur als ein erster, allerdings wichtiger Vorschlag verstanden werden, dem weitere Schritte – vor allem Interventionsstudien – folgen sollten.

Fazit: Aus Sicht der Hausärzte gibt es offensichtlich Bedarf für regelmäßige Laborkontrollen bei Patienten mit Polypharmazie sowie unter Therapie mit bestimmten Risikoarzneimitteln. Ob solche Routinekontrollen neben den obligaten Laborkontrollen bei speziellen Arzneimitteln klinisch sinnvoll oder Überdiagnostik sind, sollte in prospektiven Studien geklärt werden. Unabhängig davon sollte Polypharmazie durch Definieren der individuellen Behandlungsziele des Patienten möglichst vermieden werden.

Literatur

1. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-037I_S1_Medikamentenmonitoring_2014-06.pdf
2. AMB 2015, **49**, 22.
3. Thürmann, P.: www.uni-wh.de/fileadmin/media/g/medi/g_med_ls_klinische-pharmakologie/Pubs/Abschlussbericht_AMTS_in_Alten-_und_Pflegeheimen.pdf
4. Fachinformation Esidrix: <http://www.fachinfo.de/pdf/000767>
5. Barber, J., et al. Br. J. Clin. Pharmacol. 2015, **79**, 566.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4386942/pdf/bcp0079-0566.pdf>